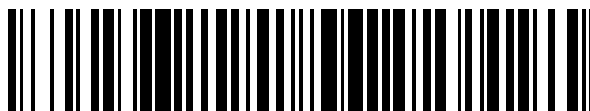


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 825**

51 Int. Cl.:

C07C 235/60 (2006.01)

C07C 235/46 (2006.01)

A61K 31/609 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61J 3/02 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2005** **PCT/US2005/016126**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2005** **WO05107462**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2005** **E 05748026 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019** **EP 1773351**

54 Título: **Formas poliméricas cristalinas de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico**

30 Prioridad:

06.05.2004 US 569476 P

15.10.2004 US 619418 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.11.2019

73 Titular/es:

EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)

240 Cedar Knolls Road

Cedar Knolls, New Jersey 07927, US

72 Inventor/es:

LEVCHIK, HALINA;

SINGH, BRAHMA;

MAJURU, SHINGAI y

HARRIS, JAMILA

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 729 825 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas poliméricas cristalinas de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la formas polimórfica cristalinas IV de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico y a composiciones farmacéuticas que la contienen.

10 Antecedentes de la invención

La Patente de los EE.UU. N.º 5.650.386 describe el ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprílico y sales del mismo, y su uso para facilitar la administración de diversos agentes activos. El documento US 2002/065255 desvela la forma polimórfica denominada forma I en la presente patente.

15

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a la forma polimórfica IV de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico ("SNAC"). Se ilustran seis formas polimórficas de SNAC (en lo sucesivo en el presente documento denominadas 20 Formas I-VI) y una forma amorfa de SNAC. Las realizaciones de la invención son:

La invención se realiza adicionalmente por los siguientes puntos:

1. Un polimorfo cristalino de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico, N-[8-(2-
25 hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico anhidro (Forma IV) que presenta una difracción de rayos X de polvo (radiación CuK α a una longitud de onda de 1,54056 Å) que tiene picos en grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ a 8,61, 17,04 y 23,28.

2. El polimorfo cristalino de la realización 1, en el que el N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico anhidro (Forma IV) presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo (radiación CuK α a una longitud de onda de
30 1,54056 Å) con picos en grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ a 3,16, 6,32, 8,61, 11,55, 14,45, 17,04, 22,36, 23,28 y 23,76.

3. El polimorfo cristalino de la realización 1, en el que el polimorfo cristalino tiene un inicio de punto de fusión determinado por calorimetría diferencial de barrido a 198 °C.

35 4. Una composición farmacéutica que comprende (A) el polimorfo cristalino de cualquiera de las realizaciones 1, 2 y 3 y (B) un agente biológicamente activo.

5. La composición farmacéutica de la realización 4, en la que el agente biológicamente activo es heparina.

40 6. La composición farmacéutica de la realización 5, en la que el agente biológicamente activo es heparina de bajo peso molecular.

7. Un método de preparación de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico anhidro (Forma IV) de la realización 1 que comprende la etapa de calentar 1/3 hidrato de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico (Forma II); trihidrato de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico (Forma III); un cosolvato de metanol-agua de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico (Forma V); un cosolvato de etanol-agua de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico (Forma VI) o una mezcla de los mismos a una temperatura de entre 110 °C y el punto de fusión del N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico durante un tiempo suficiente para producir N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico anhidro (Forma IV).
45 50

8. El método de la realización 7, en el que el 1/3 hidrato de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico (Forma II) se calienta entre 150 °C y el punto de fusión del SNAC N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico.

Breve descripción de los dibujos

55

Las Figuras 1, 6, 11, 16, 21, 26 y 43 son difractogramas de rayos X de polvo (DRXP) de las Formas I-VI de SNAC y SNAC amorfo (que contienen aproximadamente el 10 % de la Forma III de SNAC), respectivamente, preparadas en los Ejemplos 1-6 y 14.

60 Las Figuras 2, 7, 12, 17, 22, 27 y 44 son análisis de calorimetría diferencial de barrido (CDB) de las Formas I-VI de SNAC y SNAC amorfo (que contienen aproximadamente el 10 % de la Forma III de SNAC), respectivamente, preparadas en los Ejemplos 1-6 y 14.

Las Figuras 3, 8, 13, 18, 23, 28 y 45 son análisis termogravimétricos (ATG) de las Formas I-VI de SNAC y SNAC
65 amorfo (que contienen aproximadamente el 10 % de la Forma III de SNAC), respectivamente, preparadas en los

Ejemplos 1-6 y 14.

Las Figuras 4, 9, 14, 19, 24, 29 y 46 son espectros de IRTF de las Formas I-VI de SNAC y SNAC amorfo (que contienen aproximadamente el 10 % de la Forma III de SNAC), respectivamente, preparadas en los Ejemplos 1-6 y 14.

Las Figuras 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 47 son espectros de adsorción/desorción de humedad de las Formas I-VI de SNAC y SNAC amorfo (que contienen aproximadamente el 10 % de la Forma III de SNAC), respectivamente, preparadas en los Ejemplos 1-6 y 14.

Las Figuras 31 y 32 son gráficos de las concentraciones plasmáticas de heparina en macacos frente al tiempo después de la administración oral de cápsulas de la Forma I o III de SNAC y heparina preparadas en el Ejemplo 7.

La Figura 33 es un gráfico de las concentraciones plasmáticas de heparina en macacos frente al tiempo después de la administración oral de cápsulas de la Forma I o III de SNAC y heparina preparadas en el Ejemplo 7.

Las Figuras 34 y 35 son gráficos de las concentraciones plasmáticas de heparina en macacos frente al tiempo después de la administración oral de cápsulas de la Forma I o III de SNAC y heparina preparadas en el Ejemplo 8.

La Figura 36 es un gráfico de las concentraciones plasmáticas de heparina en macacos frente al tiempo después de la administración oral de cápsulas de la Forma I o III de SNAC y heparina preparadas en el Ejemplo 8.

La Figura 37 es un gráfico de la cantidad en peso de un microgránulo de la Forma I o III de SNAC disuelto durante 15 minutos en agua desionizada a 37 °C (Ejemplo 9).

La Figura 38 es un gráfico de la cantidad en peso de un microgránulo de la Forma I, II, III o IV de SNAC disuelto durante 15 minutos en agua desionizada a 37 °C (Ejemplo 9).

La Figura 39 muestra DRXP de la Forma I de SNAC antes y después de la molienda con bolas (Ejemplo 11).

La Figura 40 muestra DRXP de la Forma I de SNAC antes y después de la granulación en húmedo (Ejemplo 12).

La Figura 41 muestra DRXP de la Forma I de SNAC antes y después de la compresión (Ejemplo 13).

La Figura 42 muestra DRXP de la Forma III de SNAC antes y después de la compresión (Ejemplo 13).

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término "polimorfo" se refiere a formas cristalográficamente distintas de una sustancia.

El término "hidrato", como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, (i) una sustancia que contiene agua combinada en la forma molecular y (ii) una sustancia cristalina que contiene una o más moléculas de agua de cristalización o un material cristalino que contiene agua libre.

El término "SNAC", como se usa en el presente documento, se refiere a N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico. A menos que se indique lo contrario, el término "SNAC", como se usa en el presente documento, se refiere a todos los polimorfos de SNAC.

La expresión "1/3 hidrato de SNAC", como se usa en el presente documento, se refiere a una forma cristalina de SNAC en la que una molécula de agua está asociada a tres moléculas de SNAC.

El término "trihidrato de SNAC", como se usa en el presente documento, se refiere a una forma cristalina de SNAC en la que tres moléculas de agua están asociadas a cada molécula de SNAC.

El término "solvato", como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de un disolvente con moléculas o iones de SNAC. El término "cosolvato", como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de dos o más disolventes con moléculas o iones de SNAC.

La expresión "agente de entrega", como se usa en el presente documento, se refiere a SNAC, incluyendo sus formas polimórficas cristalinas.

Una "cantidad eficaz de fármaco" es una cantidad del agente activo (por ejemplo, heparina) que es eficaz para tratar

o prevenir una afección en un organismo vivo al que se administra durante un período de tiempo, por ejemplo, proporciona un efecto terapéutico durante un intervalo de dosificación deseado. Las dosis eficaces variarán, como reconocen los expertos en la materia, dependiendo de la vía de administración, el uso de excipientes y la posibilidad de uso conjunto con otros agentes para el tratamiento de una afección.

5

El término "trata", "tratar" o "tratado" se refiere a administrar un agente activo con el propósito de curar, sanar, aliviar, calmar, alterar, remediar, mejorar, restablecer o afectar a una afección (por ejemplo, una enfermedad), los síntomas de la afección o la predisposición hacia la afección.

10 Una "cantidad eficaz de agente de entrega" es una cantidad del agente de entrega que promueve la absorción de una cantidad deseada del agente activo a través de cualquier vía de administración (tal como las que se analizan en la presente solicitud, incluyendo, pero no limitadas a, la vía oral (por ejemplo, a través de una membrana biológica en el aparato gastrointestinal), nasal, pulmonar, dérmica, vaginal y/u ocular).

15 El término "heparina", como se usa en el presente documento, se refiere a todas las formas de heparina, incluyendo, pero no limitadas a, heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de peso molecular bajo (por ejemplo, tinzaparina (incluyendo tinzaparina sódica)), heparina de peso molecular muy bajo y heparina de peso molecular ultra bajo. Un tipo preferido de heparina es la heparina no fraccionada, tal como la heparina sódica (por ejemplo, la heparina sódica USP). La expresión "heparina de peso molecular bajo" generalmente se refiere a

20 heparina en la que al menos el 80 % (en peso) de la heparina tiene un peso molecular de entre aproximadamente 3000 y aproximadamente 9000 Dalton. Los ejemplos no limitantes de heparina de peso molecular bajo incluyen tinzaparina, enoxaparina y daltiparina. La tinzaparina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la trombosis venosa profunda sintomática aguda con o sin embolia pulmonar cuando se administra junto con warfarina sódica. La sal sódica de tinzaparina está disponible con la marca registrada Innohep™ de Pharmion Corporation de

25 Boulder, CO. La expresión "heparina de peso molecular muy bajo" generalmente se refiere a la heparina en la que al menos el 80 % (en peso) de la heparina tiene un peso molecular de entre unos 1500 y unos 5000 Dalton. Los ejemplos no limitantes de heparina de peso molecular muy bajo incluyen bemiparina. La expresión "heparina de peso molecular ultra bajo" generalmente se refiere a heparina en la que al menos el 80 % (en peso) de la heparina tiene un peso molecular de entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 2000 Dalton. Los ejemplos no

30 limitantes de heparina de peso molecular ultra bajo incluyen fondiparinux.

El término "insulina" se refiere a todas las formas de insulina, incluyendo, entre otras, la insulina natural y las formas sintéticas de insulina, tales como las que se describen en las Patentes de los EE.UU. N.º 4.421.685, 5.474.978 y 5.534.488.

35

El término "ABC", como se usa en el presente documento, significa área bajo la curva de concentración plasmática en el tiempo, calculada por la regla trapezoidal en el intervalo completo de dosificación, por ejemplo, un intervalo de 24 horas.

40 El término "medio", cuando precede a un valor farmacocinético (por ejemplo, pico medio) representa el valor medio aritmético del valor farmacocinético, a menos que se especifique lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa dentro del 10 % de un valor dado, preferentemente dentro del 5 % y, más preferentemente, dentro del 1 % de un valor dado. Como alternativa, el

45 término "aproximadamente" significa que un valor puede caer dentro de un intervalo de error científicamente aceptable para ese tipo de valor, lo que dependerá de la calidad cualitativa de las medidas disponibles para las herramientas disponibles.

Forma I de SNAC anhidro

50

La Forma I polimórfica cristalina de SNAC es anhidra. La Forma I es estable a temperatura ambiente y no cambia la forma cristalina cuando se somete a molienda (por ejemplo, molienda de bolas) o compresión (por ejemplo, compresión directa). Sin embargo, la Forma I se convierte en la Forma III cuando se granula en húmedo con una cantidad suficiente de agua durante un tiempo suficiente. De acuerdo con la calorimetría diferencial de barrido

55 (CDB), la Forma I tiene un inicio de punto de fusión a aproximadamente 198 °C (véase la Figura 2). La Forma I de SNAC tiene un patrón de DRXP sustancialmente idéntico al que se muestra en la Figura 1. Las ubicaciones características de los picos de DRXP (expresados en grados $2\theta \pm 0,2$, $0,1$, $0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$) y el espaciado d para la Forma I se proporcionan en la Tabla 1 a continuación. Las ubicaciones de los picos de DRXP marcadas con "(U)" en la Tabla 1 son exclusivas de la Forma I. Por ejemplo, el pico a $2,98^\circ 2\theta \pm 0,2$, $0,1$, $0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$ es exclusivo de la

60 Forma I.

Tabla 1

Picos de DRXP característicos (expresados en grados 2θ) de la Forma I de SNAC

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)
2,98 (U)	29,59

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)
5,85	15,09
8,66	10,20
11,56	7,65
14,53 (U)	6,09
15,72 (U)	5,63
18,88	4,69
22,12	4,02
26,36 (U)	3,38
30,88	2,89

La Forma I puede prepararse mediante el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 a continuación.

La Forma I también puede prepararse calentando las Formas III, V o VI o una mezcla de las mismas a una temperatura de al menos 50 °C (pero preferentemente inferior a 110 °C).

La Forma I puede prepararse adicionalmente calentando SNAC amorfo a una temperatura de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 °C y preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 80 °C, durante un tiempo suficiente para formar la Forma I de SNAC.

10

Otro método de preparación de la Forma I es liofilizar cualquier forma de SNAC distinta de la Forma I para producir la Forma I. Por ejemplo, pueden liofilizarse una o más de las Formas II-VI de SNAC y/o SNAC amorfo para producir la Forma I.

15 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene Forma I de SNAC en la que menos del 90, 80, 70 o 60 % del SNAC es cristalino (basado en el 100 % del peso total de SNAC).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, tal como un comprimido, que comprende una mezcla molida (por ejemplo, molida con bolas) o directamente comprimida de la Forma I de SNAC y al menos un agente activo y/o un aditivo farmacéuticamente aceptable (tal como los que se describen a continuación). Preferentemente, la composición farmacéutica (o mezcla molida o directamente comprimida) incluye al menos el 50, el 60, el 70, el 80, el 90, el 95, el 96, el 97, el 98 o el 99 % en peso de la Forma I basado en el peso total de SNAC en la composición farmacéutica (o mezcla molida o directamente comprimida).

25 **Forma II de hidrato de SNAC**

La Forma II polimórfica cristalina es un hidrato de SNAC. Sin quedar ligado a teoría particular alguna, el inventor teoriza que la Forma II es un 1/3 hidrato (es decir, tiene aproximadamente 1 mol de agua por 3 moles de SNAC (también denominado 1/3 hidrato de SNAC)). La Forma II es estable a temperatura ambiente. De acuerdo con el análisis por CDB, la Forma II tiene un inicio de punto de fusión a aproximadamente 199 °C (véase la Figura 7). La Forma II de SNAC tiene un patrón de DRXP sustancialmente idéntico al que se muestra en la Figura 6. Las ubicaciones características de los picos de DRXP (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ$, 0,1, 0,05 o 0,01 ° 2θ) y el espaciado d para la Forma II se proporcionan en la Tabla 2 a continuación. Las ubicaciones de los picos de DRXP marcadas con "(U)" en la Tabla 2 son exclusivas de la Forma II. Por ejemplo, los picos a 3,29, 11,96 y 17,76 ° $2\theta \pm 0,2^\circ$ son exclusivos de la Forma II.

Tabla 2
Picos característicos de DRXP (expresados en grados 2θ) de la Forma II de SNAC

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)
3,29 (U)	26,83	19,44	4,56	26,20 (U)	3,40
5,78 (U)	15,27	20,16	4,40	26,48 (U)	3,36
6,56 (U)	13,46	20,72 (U)	4,28	26,88 (U)	3,31
8,76	10,08	21,12 (U)	4,20	27,73 (U)	3,21
11,53	7,67	21,84	4,07	28,95	3,08
11,96 (U)	7,39	22,48	3,95	30,12 (U)	2,96
14,47 (U)	6,11	23,44 (U)	3,79	30,69 (U)	2,91
17,12 (U)	5,17	23,96 (U)	3,71	31,57 (U)	2,83
17,76 (U)	4,99	24,56 (U)	3,62	32,76 (U)	2,73
18,08 (U)	4,90	25,16 (U)	3,54	34,99 (U)	2,56
18,76 (U)	4,72	25,40 (U)	3,50	37,98 (U)	2,37

La Forma II de SNAC puede prepararse por secado (por ejemplo, secado en tambor) de un solvato (por ejemplo, un solvato de etanol o solvato de metanol) de SNAC sin agitación y exponiendo el SNAC seco a humedad durante un tiempo suficiente para producir la Forma II de SNAC. Preferentemente, las etapas de secado y exposición se realizan en un recipiente cerrado. La etapa de exposición puede realizarse posteriormente a la etapa de secado. El

5 SNAC seco puede almacenarse opcionalmente en un ambiente húmedo (por ejemplo, en condiciones ambientales o en un ambiente húmedo (por ejemplo, con una humedad relativa del 10 o el 20 % o superior)) para provocar la conversión de cualquier cantidad de SNAC restante, que no es la Forma II de SNAC, en la Forma II. Puede prepararse un solvato de etanol de SNAC mediante el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.

10 **Forma III de Hidrato de SNAC** - Realización de la presente invención

La Forma III polimórfica cristalina es un hidrato de SNAC. Sin quedar ligado a teoría particular alguna, el inventor teoriza que la Forma III es un trihidrato (es decir, tiene aproximadamente 3 moles de agua por mol de SNAC (también denominado trihidrato de SNAC)). La Forma III es estable a temperatura ambiente y no cambia la forma

15 cristalina cuando se somete a compresión (por ejemplo, compresión directa). De acuerdo con el análisis por calorimetría diferencial de barrido (CDB), la Forma III tiene un inicio de punto de fusión a aproximadamente 198 °C (véase la Figura 12). La Forma III de SNAC tiene un patrón de DRXP sustancialmente idéntico al que se muestra en la Figura 11. Las ubicaciones características de los picos de DRXP (expresados en grados $2\theta \pm 0,2$, $0,1$, $0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$) y el espaciado d para la Forma III se proporcionan en la Tabla 3 a continuación. Las ubicaciones de los

20 picos de DRXP marcadas con "(U)" en la Tabla 3 son exclusivas de la Forma III. Por ejemplo, los picos a $6,69$, $13,58$ y $16,80^\circ 2\theta \pm 0,2$, $0,1$, $0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$ son exclusivos de la Forma III.

Tabla 3
Picos de DRXP característicos (expresados en grados 2θ) de la Forma III de SNAC

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)
6,69 (U)	13,20	20,56 (U)	4,32
11,31 (U)	7,78	21,32 (U)	4,16
13,58 (U)	6,51	21,60 (U)	4,11
16,41 (U)	5,40	23,56 (U)	3,77
16,80 (U)	5,27	24,84 (U)	3,58
17,91 (U)	4,95	26,13	3,41
19,40	4,57	28,80	3,10
19,92 (U)	4,45	30,01 (U)	2,97
20,16	4,40		

25 La Forma III puede prepararse exponiendo las Formas I, II, IV, V o VI o una mezcla de las mismas a un ambiente que tenga una humedad relativa del 75 %, del 85 %, del 90 % o superior, durante un tiempo suficiente (por ejemplo, siete días o más) para producir la Forma III. Por ejemplo, la Forma III puede prepararse exponiendo cualquiera de las Formas I, II o IV-VI a un ambiente que tenga una humedad relativa del 75 % o superior durante al menos siete

30 días (por ejemplo, hasta que el contenido de humedad del material sea de al menos aproximadamente el 15 % p/p). Si el contenido de humedad del material es significativamente superior al 15 % p/p, el material se seca preferentemente en condiciones ambientales hasta que el material tenga un contenido de humedad de aproximadamente el 15 % p/p.

35 La Forma III también puede prepararse exponiendo el SNAC amorfo a la humedad (es decir, un ambiente que tenga una humedad relativa superior al 0 % y preferentemente superior al 5 o al 10 %) durante un tiempo suficiente para producir la Forma III.

40 La Forma III también puede prepararse por granulación en húmedo (granulación acuosa) de la Forma I, II, IV, V o IV de SNAC o SNAC amorfo o una mezcla de los mismos. De acuerdo con una realización, la Forma I se granula en húmedo. La Forma III producida puede dirigirse posteriormente (por ejemplo, a 50 °C) para producir la Forma I de SNAC nuevamente.

45 Otro método más para preparar la Forma III es exponiendo la Forma V o VI de SNAC o una mezcla de las mismas a un ambiente que tenga una humedad relativa del 30 %, del 35 %, del 40 %, del 50 % o superior, durante un tiempo suficiente para producir la Forma III. Otro método de preparación de la Forma III es exponiendo la Forma VI de SNAC o una mezcla de la misma a un ambiente que tenga una humedad relativa del 10 %, del 20 %, del 30 % o superior, durante un tiempo suficiente para producir la Forma III.

50 La Forma III también puede prepararse por cristalización de SNAC en agua. Los cristales formados pueden aislarse, por ejemplo, filtrando y secando en condiciones ambientales. Preferentemente, el secado se realiza a menos de 40 o 35 °C.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, tal como un comprimido, que comprende

una mezcla comprimida directamente de la Forma III de SNAC y al menos un agente activo y/o un aditivo farmacéuticamente aceptable (tal como los que se describen a continuación). Preferentemente, la composición farmacéutica (o mezcla directamente comprimida) incluye al menos el 50, el 60, el 70, el 80, el 90, el 95, el 96, el 97, el 98 o el 99 % en peso de la Forma III basado en el peso total de SNAC en la composición farmacéutica (o mezcla directamente comprimida).

Forma IV de SNAC anhidro

- La Forma IV polimórfica cristalina de SNAC es anhidra. La Forma IV es estable a temperatura ambiente. Además, la Forma IV es menos soluble en acetonitrilo y más estable termodinámicamente que la Forma I en condiciones ambientales. De acuerdo con el análisis por calorimetría diferencial de barrido (CDB), la Forma IV tiene un inicio de punto de fusión a aproximadamente 199 °C (véase la Figura 17). La Forma IV de SNAC tiene un patrón de DRXP sustancialmente idéntico al que se muestra en la Figura 16. Las ubicaciones características del pico de DRXP (expresados en grados $2\theta \pm 0,2, 0,1, 0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$) y el espaciado d para la Forma IV se proporcionan en la Tabla 4 a continuación. Las ubicaciones de los picos de DRXP marcadas con "(U)" en la Tabla 4 son exclusivas de la Forma IV. Por ejemplo, los picos a 8,61, 17,04 y $23,28^\circ 2\theta \pm 0,2, 0,1, 0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$ son exclusivos de la Forma IV.

Tabla 4

Picos de DRXP característicos (expresados en grados 2θ) de la Forma IV de SNAC

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)
3,16 U	27,91	18,92	4,68
5,89	14,98	20,80	4,27
6,32 U	13,97	21,16	4,19
8,61 U	10,26	22,36 U	3,97
11,55 U	7,65	23,28 U	3,82
14,45 U	6,13	23,76 U	3,74
17,04 U	5,20		

- La Forma IV puede prepararse calentando las Formas I, II, III, V o VI de SNAC o una mezcla de las mismas a una temperatura de entre aproximadamente 110 o 150 °C y el punto de fusión de SNAC durante un tiempo suficiente para producir la Forma IV. Por ejemplo, la Forma II de SNAC puede calentarse (tal como en un horno seco) a una temperatura superior a la temperatura de transición del material desolvatado, pero más baja que la temperatura de fusión de SNAC (por ejemplo, la deshidratación se produce a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con el inicio a aproximadamente 130-140 °C) hasta que se forma la Forma IV (por ejemplo, durante varias horas). Después de la formación, la Forma IV puede enfriarse y recuperarse.
- La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene la Forma IV de SNAC en la que al menos el 50, el 60, el 70, el 80 o el 90 % del SNAC es cristalino (basado en el 100 % en peso de SNAC).

Cosolvato de metanol-agua de Forma V de SNAC

- La Forma V polimórfica cristalina de SNAC es un cosolvato de metanol-agua (aproximadamente 0,8 moles de metanol y 2 moles de agua por 1 mol de SNAC). De acuerdo con el análisis por calorimetría diferencial de barrido (CDB), la Forma V tiene un inicio de punto de fusión de aproximadamente 197 °C (véase la Figura 22). La Forma V de SNAC tiene un patrón de DRXP sustancialmente idéntico al que se muestra en la Figura 21. Las ubicaciones características de los picos de DRXP (expresados en grados $2\theta \pm 0,2, 0,1, 0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$) y el espaciado d para la Forma V se proporcionan en la Tabla 5 a continuación. Las ubicaciones de los picos de DRXP marcadas con "(U)" en la Tabla 5 son exclusivas de la Forma V. Por ejemplo, los picos a 6,59, 9,96, 10,86, 13,87, 17,29 y $19,92^\circ 2\theta \pm 0,2, 0,1, 0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$ son exclusivos de la Forma V.

Tabla 5

Picos característicos de DRXP (expresados en grados 2θ) de la Forma V de SNAC

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)
6,24 U	14,15	21,35 U	4,16	32,13 U	2,78
6,59 U	13,39	22,68 U	3,92	33,03 U	2,71
9,96 U	8,87	22,92 U	3,88	34,04 U	2,63
10,86 U	8,14	24,16 U	3,68	35,44 U	2,53
13,87 U	6,38	24,64 U	3,61	35,64 U	2,52
16,35	5,42	25,04 U	3,55	35,92 U	2,50
17,29 U	5,12	26,13	3,41	36,49 U	2,46
18,99 U	4,67	30,20 U	2,96	37,50 U	2,40

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)
19,92 U	4,45	30,48 U	2,93	39,03 U	2,31
20,44 U	4,34	31,52 U	2,84		

La Forma V puede prepararse por cristalización de SNAC (por ejemplo, Formas I-IV o VI de SNAC o una mezcla de las mismas (por ejemplo, una mezcla de las Formas I y III)) en una solución de metanol a una humedad relativa de al menos aproximadamente el 30, el 40 o el 50 %. Preferentemente, la solución de metanol está sustancialmente libre o completamente libre de agua. Por ejemplo, la Forma V puede prepararse preparando una solución saturada de SNAC (por ejemplo, Formas I-IV o VI de SNAC o una mezcla de las mismas) en metanol a una humedad relativa de al menos aproximadamente el 30, el 40 o el 50 % y enfriando la solución, por ejemplo, a temperatura ambiente o inferior (tal como en un baño de hielo). El precipitado resultante puede filtrarse y secarse.

- 10 La Forma V también puede prepararse equilibrando las Formas I-IV o VI de SNAC con metanol. Preferentemente, el metanol está sustancialmente o completamente libre de agua. Por ejemplo, puede prepararse Forma V suspendiendo cualquiera de las Formas I-IV o VI o una mezcla de las mismas en metanol a una humedad relativa de al menos el 30, el 40 o el 50 % (por ejemplo, para provocar la precipitación del SNAC en de la solución) y manteniendo la mezcla en suspensión a temperatura ambiente durante un tiempo suficiente para formar la Forma V (por ejemplo, varios días). Preferentemente, se usa un exceso de metanol (es decir, la relación molar del metanol con respecto al SNAC es superior a 1). El sólido resultante puede recuperarse, por ejemplo, filtrando al vacío y secando al aire.

Cosolvato de etanol-agua de Forma VI de SNAC

- 20 La Forma VI polimórfica cristalina de SNAC es un cosolvato de etanol-agua (aproximadamente 0,6 moles de metanol y 2 moles de agua por 1 mol de SNAC). De acuerdo con el análisis por calorimetría diferencial de barrido (CDB), la Forma VI tiene un inicio de punto de fusión a aproximadamente 197 °C (véase la Figura 27). La Forma VI de SNAC tiene un patrón de DRXP sustancialmente idéntico al que se muestra en la Figura 26. Las ubicaciones características de los picos de DRXP (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ$, 0,1, 0,05 o 0,01 ° 2θ) y el espaciado d para la Forma V se proporcionan en la Tabla 6 a continuación. Las ubicaciones de los picos de DRXP marcadas con "(U)" en la Tabla 6 son exclusivas de la Forma VI. Por ejemplo, los picos a 9,60, 10,43, 12,68 y 16,58 ° $2\theta \pm 0,2^\circ$, 0,1, 0,05 o 0,01 ° 2θ son exclusivos de la Forma VI.

30

Tabla 6Picos de DRXP característicos (expresados en grados 2θ) de la Forma VI de SNAC

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)
5,68 U	15,55	18,96 U	4,68	25,56 U	3,48
6,35 U	13,91	19,37	4,58	26,98 U	3,30
6,72	13,13	19,88 U	4,46	27,36 U	3,26
9,60 U	9,20	20,95 U	4,24	28,68 U	3,11
10,43 U	8,47	21,54 U	4,12	29,35 U	3,04
11,31	7,82	22,08 U	4,02	30,48 U	2,93
12,68 U	6,97	22,36 U	3,97	30,84 U	2,89
14,95 U	5,92	22,95	3,87	31,91	2,80
16,58 U	5,34	23,76	3,74	34,00 U	2,63
17,46 U	5,08	24,24 U	3,67	36,16 U	2,48
18,12 U	4,89	25,08 U	3,55	38,32 U	2,34

La Forma VI puede prepararse por cristalización de SNAC (por ejemplo, Formas I-V o una mezcla de las mismas) en una solución de etanol a una humedad relativa de al menos aproximadamente el 30, el 40 o el 50 %. Por ejemplo, la Forma VI puede prepararse preparando una solución saturada de SNAC (por ejemplo, Formas I-V de SNAC o una mezcla de las mismas) en etanol a una humedad relativa de al menos aproximadamente el 30, el 40 o el 50 % y enfriando la solución resultante a temperatura ambiente o inferior (por ejemplo, en un baño de hielo). Después, el precipitado resultante puede filtrarse y secarse.

- 40 La Forma VI también puede prepararse suspendiendo cualquiera de las Formas I-V en etanol a una humedad relativa de al menos aproximadamente el 10, el 20 o el 30 %. Por ejemplo, la Forma VI puede prepararse añadiendo cualquiera de las Formas I-V a etanol para formar un precipitado y manteniendo la mezcla en suspensión a temperatura ambiente durante un tiempo suficiente para formar la Forma VI (por ejemplo, varios días). El sólido resultante puede recuperarse, por ejemplo, filtrando al vacío y secando al aire.

45

SNAC amorfo

El SNAC amorfo es inestable en condiciones ambientales y se convierte en la Forma III tras la exposición a la humedad. El SNAC amorfo puede prepararse deshidratando la Forma III de SNAC (por ejemplo, en vacío) durante un tiempo suficiente para formar SNAC amorfo. El SNAC amorfo también puede prepararse deshidratando la Forma V o VI de SNAC (por ejemplo, en vacío) durante un tiempo suficiente para formar SNAC amorfo.

Los cristales preparados mediante cualquiera de los procedimientos mencionados anteriormente pueden recuperarse mediante cualquier método conocido en la técnica.

10 **Agentes activos**

Los agentes activos adecuados para su uso en la presente invención incluyen agentes biológicamente activos y agentes químicamente activos, incluyendo, pero no limitados a, pesticidas, agentes farmacológicos y agentes terapéuticos.

15 Los agentes activos biológicamente y químicamente adecuados incluyen, pero no se limitan a, proteínas; polipéptidos; péptidos; hormonas polisacáridos, mucopolisacáridos y, en particular, mezclas de mucopolisacáridos; hidratos de carbono; lípidos; moléculas orgánicas polares pequeñas (es decir, moléculas orgánicas polares que tienen un peso molecular de 500 Dalton o menos); otros compuestos orgánicos; y, en particular, compuestos que por
20 sí mismos no pasan (o de los que pasa solo una fracción de la dosis administrada) a través de la mucosa gastrointestinal y/o son susceptibles de escisión química por ácidos y enzimas en el tracto gastrointestinal; o cualquier combinación de los mismos.

Ejemplos adicionales de agentes biológicamente activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes,
25 incluyendo fuentes sintéticas, naturales o recombinantes de los mismos: hormonas de crecimiento, incluyendo las hormonas de crecimiento humanas (hGH), hormonas de crecimiento humanas recombinantes (rhGH), hormonas de crecimiento bovinas (hGH) y hormonas de crecimiento porcinas; hormonas liberadoras de la hormona de crecimiento; factor de liberación de hormona de crecimiento (por ejemplo, análogo g de GRF); interferones, incluyendo α , β y γ ; interleucina-1; interleucina-2; insulina, incluyendo la porcina, la bovina, la humana y la
30 recombinante humana, que tienen opcionalmente contraiones incluyendo cinc, sodio, calcio y amonio; factor de crecimiento similar a la insulina, incluyendo IGF-1; heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de peso molecular bajo, heparina de peso molecular muy bajo y heparina de peso molecular ultra bajo; calcitonina, incluyendo de salmón, de anguila, porcina y humana; eritropoyetina; factor natriurético atrial; antígenos; anticuerpos monoclonales; somatostatina; inhibidores de proteasa;
35 adrenocorticotropina, hormona liberadora de gonadotropina; oxitocina; hormona liberadora de hormona luteinizante; hormona estimuladora folicular; glucocerebrosidasa; trombopoyetina; filgrastim; prostaglandinas; ciclosporina; vasopresina; cromolina sódica (cromoglicato sódico o disódico); vancomicina; desferrioxamina (DFO); bifosfonatos, incluyendo ibandronato, alendronato, tiludronato, etidronato, clodronato, pamidronato, olpadronato e incadronato y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ejemplo, ibandronato sódico); sales de galio (tales como
40 nitrato de galio, nonahidrato de nitrato de galio y maltolato de galio); aciclovir y sales farmacéuticamente aceptables del mismo (por ejemplo, aciclovir sódico); hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos; agentes antimigrañosos tales como BIBN-4096BS y otros antagonistas de proteínas relacionadas con el gen de la calcitonina; antimicrobianos, incluyendo antibióticos (incluyendo antibióticos de acción grampositiva, bactericida, contra lipopéptidos y contra péptidos cíclicos, incluyendo daptomicina), agentes antibacterianos y antifúngicos;
45 vitaminas; análogos, fragmentos, miméticos o derivados modificados con polietilenglicol (PEG) de estos compuestos; o cualquier combinación de los mismos.

De acuerdo con una realización, el agente activo es ibandronato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, ibandronato sódico). De acuerdo con otra realización, el agente activo es una sal de galio, tal como
50 nitrato de galio o nonahidrato de nitrato de galio. De acuerdo con otra realización más, el agente activo es aciclovir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, aciclovir sódico). De acuerdo con otra realización más, el agente activo es heparina. De acuerdo con otra realización más, el agente activo es insulina.

Composiciones farmacéuticas

55 La composición farmacéutica está preferentemente en forma sólida y puede formarse en una forma de dosificación sólida. La forma de dosificación sólida puede ser una cápsula, comprimido o partícula, tal como un polvo o un sobrecito. El polvo puede estar en forma de un sobre que se mezcla con un líquido y se administra. La forma de dosificación sólida también puede ser un sistema de administración tópica, tal como un ungüento, crema o
60 semisólido. La forma de dosificación sólida contemplada puede incluir un sistema de liberación sostenida o de liberación controlada. Preferentemente, la forma de dosificación sólida es para administración oral.

El polvo puede envasarse en cápsulas o comprimirse en comprimidos, puede usarse en forma de polvo o puede incorporarse en una pomada, crema o semisólido. Los métodos para formar formas de dosificación sólidas son bien
65 conocidos en la técnica.

La cantidad de agente de entrega en forma de dosificación sólida es una cantidad eficaz de entrega y puede determinarse para cualquier compuesto o agente biológicamente o químicamente activo particular mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

5 Después de la administración, el agente activo en forma de dosificación unitaria se pone en circulación. La biodisponibilidad del agente activo se evalúa fácilmente midiendo una actividad farmacológica conocida en la sangre, por ejemplo, un aumento en el tiempo de coagulación de la sangre provocado por la heparina o una
10 disminución en los niveles de calcio circulantes provocada por la calcitonina. Como alternativa, los niveles circulantes del propio agente activo pueden medirse directamente.

La forma de dosificación sólida puede incluir aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como excipientes, vehículos, diluyentes, estabilizantes, plastificantes, aglutinantes, sustancias de deslizamiento, disgregantes, agentes de carga, lubricantes, plastificantes, colorantes, formadores de película, agentes aromatizantes, conservantes,
15 vehículos de dosificación, tensioactivos y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Preferentemente, estos aditivos son aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como los que se describen en *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*, (Gennaro, AR, ed., 19ª edición, 1995, Mack Pub. Co.).

Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, gelatina, azúcares (tales como sacarosa,
20 melaza y lactosa), dihidrato de fosfato de calcio dibásico, gomas naturales y sintéticas (tales como goma arábica, alginato sódico, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona). polietilenglicol, etilcelulosa y ceras.

Las sustancias de deslizamiento adecuadas incluyen, pero no se limitan a, talco y dióxido de silicio (sílice) (por ejemplo, sílice pirógena y dióxido de silicio coloidal).

25 Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, arcillas, celulosas (tales como celulosa purificada, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica), alginatos, almidones de maíz pregelatinizados y gomas (tales como agar, guar, garrofin, karaya, pectina y gomas). Un disgregante preferido es el glicolato sódico de almidón.

30 Los agentes de carga adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones (tales como almidón de arroz), celulosa microcristalina, lactosa (por ejemplo, monohidrato de lactosa), sacarosa, dextrosa, manitol, sulfato de calcio, sulfato dicálcico y sulfato tricálcico.

35 Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico, estearatos (tales como estearato de calcio y estearato de magnesio), talco, ácido bórico, benzoato sódico, acetato sódico, fumarato sódico, cloruro sódico, polietilenglicol, algodón hidrogenado y aceites de ricino.

Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato sódico, lecitina de soja hidroxilada,
40 polisorbatos y copolímeros de bloques de óxido de propileno y óxido de etileno.

Sistemas de entrega

La cantidad de agente activo utilizada en una composición farmacéutica de la presente invención es una cantidad eficaz para lograr el propósito del agente activo particular para la indicación objetivo. La cantidad de agente activo en
45 las composiciones es normalmente una cantidad farmacológica, biológica, terapéutica o químicamente eficaz. Sin embargo, la cantidad puede ser inferior a esa cantidad cuando la composición se usa en una forma de dosificación unitaria porque la forma de dosificación unitaria puede contener una pluralidad de compuesto de agente de entrega/composiciones de agente activo o puede contener una cantidad farmacológicamente, biológicamente,
50 terapéuticamente o químicamente eficaz. Entonces, la cantidad eficaz total puede administrarse en unidades acumulativas que contienen, en total, una cantidad eficaz del agente activo.

La cantidad total de agente activo que se ha de utilizar puede determinarse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Sin embargo, debido a que las composiciones de la invención pueden entregar agentes
55 activos de manera más eficiente que otras composiciones o composiciones que contienen el agente activo solo, pueden administrarse al sujeto cantidades más bajas de agentes biológicamente o químicamente activos que las utilizadas en formas de dosificación unitarias o sistemas de entrega anteriores, sin dejar de alcanzar los mismos niveles sanguíneos y/o efectos terapéuticos.

60 En general, la relación de peso del agente de entrega con respecto al agente activo varía de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 1000:1 y, preferentemente, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 300:1. La relación de peso variará de acuerdo con el agente activo y la indicación particular para la que se administra el agente activo.

Los agentes de entrega que se desvelan en el presente documento facilitan la entrega de agentes biológicamente y
65 químicamente activos, en particular en los sistemas oral, sublingual, bucal, intraduodenal, intracolónico, rectal,

vaginal, mucoso, pulmonar, intranasal y ocular.

Los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para administrar agentes biológicamente o químicamente activos a cualquier animal, incluyendo, pero no limitado a, aves tales como pollos; mamíferos, tales como roedores, vacas, cerdos, perros, gatos, primates y, en particular, seres humanos; e insectos.

Los compuestos y las composiciones son particularmente ventajosos para entregar agentes químicamente o biológicamente activos que de otra manera se destruirían o se volverían menos eficaces por las condiciones que se encuentran antes de que el agente activo alcance su zona objetivo (es decir, el área en la que el agente activo de la composición de entrega debe liberarse) y dentro del cuerpo del animal al que se administran. En particular, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para administrar agentes activos por vía oral, especialmente aquellos que normalmente no pueden entregarse por vía oral o aquellos para los que se desea una entrega mejorada.

Las composiciones que comprenden los compuestos y agentes activos tienen utilidad en la entrega de agentes activos a sistemas biológicos seleccionados y en una biodisponibilidad aumentada o mejorada del agente activo en comparación con la administración del agente activo sin el agente de entrega. La entrega puede mejorarse mediante la entrega de más agente activo durante un período de tiempo o la entrega de agente activo en un período de tiempo particular (tal como para efectuar una entrega más rápida o retardada) o durante un período de tiempo (tal como una entrega sostenida).

Otra realización de la presente invención es un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o para conseguir un efecto fisiológico deseado, tal como los que se enumeran en la tabla a continuación, en un animal mediante la administración de la composición de la presente invención. Pueden encontrarse indicaciones específicas para los agentes activos en *Physicians' Desk Reference* (54ª edición, 2000, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ). Los agentes activos en la tabla a continuación incluyen sus análogos, fragmentos, miméticos y derivados modificados con polietilenglicol.

Agente activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Hormonas de crecimiento, incluyendo las hormonas de crecimiento humanas (hGH), las hormonas de crecimiento humanas recombinantes (rhGH), las hormonas de crecimiento bovinas y las hormonas de crecimiento porcinas; hormonas liberadoras de la hormona de crecimiento.	Trastornos del crecimiento
Interferones, incluyendo α , β y γ .	Infección vírica, incluyendo el cáncer crónico y la esclerosis múltiple
Interleucina-1; interleucina-2.	Infección vírica; cáncer
Insulina, incluyendo la porcina, bovina, humana y recombinante humana, que tienen opcionalmente contraiones incluyendo cinc, sodio, calcio y amonio; factor de crecimiento similar a la insulina, incluyendo IGF-1.	Diabetes
Heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de peso molecular bajo, heparina de peso molecular muy bajo y heparina de peso molecular ultra bajo.	Trombosis; prevención de la coagulación de la sangre
Calcitonina, incluyendo salmón, anguila, porcino y humana.	Osteoporosis; enfermedades óseas
Eritropoyetina	Anemia
Factor natriurético auricular	Vasodilatación
Antígenos	Infección
Anticuerpos monoclonales	Para prevenir el rechazo de injertos; cáncer
Somatostatina	Úlcera sangrante; gastritis erosiva
Inhibidores de la proteasa	SIDA
Adrenocorticotropina	Colesterol alto (para bajar el colesterol)
Hormona liberadora de gonadotropina	Disfunción ovulatoria (para estimular la ovulación)
Factor de liberación de hormona de crecimiento (GRF)	Estimula la secreción de la hormona de crecimiento
Oxitocina	Disfunción en el parto (para estimular las contracciones)
Hormona liberadora de hormona luteinizante; hormona foliculo estimulante	Regula la función reproductiva

Agente activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Glucocerebrosidasa	Enfermedad de Gaucher (para metabolizar lipoproteína)
Trombopoyetina	Trombocitopenia
Filgrastim	Reducir la infección en pacientes con quimioterapia
Prostaglandinas	Hipertensión
Ciclosporina	Rechazo de trasplantes
Vasopresina	Enuresis nocturna; antidiurético
Cromolina sódica (cromoglicato sódico o disódico); vancomicina	Asma; alergias
Desferrioxamina (DFO)	Sobrecarga de hierro
Hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos.	Osteoporosis; enfermedades óseas
Antimicrobianos, incluyendo antibióticos, agentes antibacterianos y antifúngicos; antibióticos de acción grampositiva, bactericida, contra lipopéptidos y contra péptidos cíclicos, e incluyen la daptomicina y análogos de la misma	Infección, incluyendo la infección por bacterias grampositivas
Vitaminas	Deficiencias de vitaminas
Bisfosfonatos, incluyendo ibandronato, alendronato, tiludronato, etidronato, clodronato, pamidronato, olpadronato e incadronato	Osteoporosis y enfermedad de Paget; inhibe los osteoclastos
Sales de galio (por ejemplo, nitrato de galio)	Trata o previene la hipercalcemia. Trata o previene un trastorno asociado a la pérdida excesiva (o acelerada) de calcio del hueso en un mamífero (tal como un ser humano) mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la presente invención. Dichos trastornos incluyen, pero no se limitan a, hipercalcemia, osteopenia, osteoporosis, destrucción ósea debida a metástasis de tumores malignos, hiperparatiroidismo, enfermedad renal, enfermedad yatrogénica (incluyendo enfermedades inducidas por fármacos) y enfermedad periodontal. Inhibe la resorción o liberación de calcio del hueso.
Aciclovir	Trata infecciones víricas, especialmente infecciones por herpes tales como los virus del herpes simple 1 y 2 (VHS 1, VHS 2), el virus de la varicela zoster (VVZ), el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (VEB) y otras infecciones por virus del herpes (por ejemplo, infecciones por el virus del herpes felino). Trata afecciones o síntomas clínicos que son provocados por los virus enumerados anteriormente, incluyendo la queratitis herpética, la encefalitis herpética, el herpes labial y las infecciones genitales (provocadas por el herpes simple), la varicela y la culebrilla (provocadas por varicela zoster) y la neumonía por CMV y la retinitis, en particular en pacientes inmunocomprometidos incluyendo pacientes con trasplante renal y de médula ósea y pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) mediante la administración de una cantidad eficaz de la composición o forma de dosificación unitaria de la presente invención. El virus de Epstein-Barr (VEB) provoca mononucleosis infecciosa y también se sugiere como agente causante del cáncer nasofaríngeo, el linfoma inmunoblástico, el linfoma de Burkitt y la leucoplasia vellosa.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitación. Todos los porcentajes son en peso, a menos que se especifique lo contrario.

CDB

Los puntos de fusión citados se determinaron mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB). Los valores citados se obtuvieron con el software Perkin Elmer Pyris 1 para Windows. El instrumento se calibró para la temperatura usando los puntos de fusión del indio y el cinc y, para la entalpía, usando la entalpía de fusión del indio. Se realizaron verificaciones de calibración de forma habitual usando un patrón de indio. Las muestras se sellaron en un recipiente de aluminio con una tapa corrugada que tenía un pequeño agujero. Después, las muestras se calentaron en una atmósfera de nitrógeno de 30 a 250 °C a 10 °C/min. Las muestras sin moler se trituraron ligeramente con un mortero y una mano de mortero antes del análisis para mejorar el contacto térmico con las superficies del recipiente de muestras.

DRXP

El análisis por difracción de rayos X de polvo se realizó con un difractómetro de polvo Shimadzu XRD-6000, disponible en Shimadzu Scientific Instruments, Inc. de Columbia, MD. El instrumento se calibró con polvo de silicio y se descubrió que la calibración era correcta cuando se sometió a ensayo con un patrón de difracción de ángulo bajo NIST n.º 675. Las muestras se iluminaron con radiación Cu K α ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$). Las muestras sin moler se trituraron ligeramente con un mortero y una mano de mortero para poder preparar una muestra para su análisis con una superficie lisa y uniforme. El patrón de difracción entre 2 y 40 ° 2 θ se usó como una región de identificación para identificar la estructura cristalina presente en los lotes.

Análisis termogravimétrico (ATG)

El análisis termogravimétrico del 4-CNAB de sodio se realizó usando un analizador termogravimétrico Perkin-Elmer ATG7 con el software Pyris 1 para Windows. El instrumento se calibró para la temperatura usando los puntos de curio del alumbre y el níquel. Las muestras se calentaron en una atmósfera de nitrógeno de 30 a 300 °C y se registró el cambio del porcentaje en peso en función de la temperatura. Los lotes sin moler se trituraron ligeramente con un mortero y una mano de mortero antes del análisis con el fin de disminuir el efecto del tamaño de partícula y mejorar el contacto con las superficies internas del soporte de muestra de platino.

Comportamiento de sorción-desorción de agua

El análisis de absorción se realizó usando un analizador de sorción de vapor simétrico SGA-100 (disponible en VTI Corporation de Hialeah, Florida). El instrumento se calibró usando PVP y NaCl. Las muestras (distintas de los solvatos) se secaron hasta un peso constante a 60 °C antes del análisis. Las muestras de solvatos no se secaron antes del ensayo. El contenido de agua en equilibrio de la muestra de una de humedad relativa (HR) del 5 % a una HR del 95 % y después de nuevo a una HR del 5 % se determinó a 25 °C.

IRTF

La IRTF se realizó en un Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR usando discos de KBr. Se dispersó 1 mg de muestra en 150 mg de KBr. La resolución fue de 4 cm⁻¹ y se promediaron 32 exploraciones.

Ejemplo 1

Preparación para la Forma I de SNAC - no es parte de la invención

La Forma I de SNAC se preparó como se indica a continuación. El ácido libre de SNAC (es decir, ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico) se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 1 de la Publicación Internacional N.º WO 00/59863, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad, usando los materiales de partida adecuados.

La Forma I de SNAC se preparó a partir del ácido libre de SNAC mediante el siguiente procedimiento, que también se describe en el Ejemplo 12 de la Publicación Internacional N.º WO 00/59863.

En un reactor limpio de 300 galones (1135,62 l) se cargaron 321 l de etanol, que se desnaturizó con tolueno al 0,5 %. Mientras se agitaba, se añadieron 109 kg (secos) del ácido libre de SNAC. El reactor se calentó a 28 °C y se mantuvo a una temperatura superior a 25 °C. Se preparó una solución de 34 l de agua purificada, USP y 15,78 kg de hidróxido sódico, se enfrió a 24 °C y se añadió al reactor en agitación durante 15 minutos, manteniendo la temperatura de reacción a 25-35 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales.

En un reactor adyacente se cargaron 321 l de etanol, que se desnaturizó con tolueno al 0,5 %. El reactor se calentó a 28 °C usando un circulador. La solución del primer reactor se añadió al segundo reactor durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por encima de 25 °C. Los contenidos se agitaron y se añadieron 418 l de heptano. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C, se centrifugó y después se lavó con 60 l de heptano. El producto se recogió y se secó en un horno Stokes a 82 °C a un vacío de 26" de Hg (880,46 hPa) durante aproximadamente

65 horas (durante un fin de semana). Se recuperaron 107,5 kg de SNAC monosódico (es decir, la sal monosódica del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico).

Se muestran espectros de DRXP, CDB, ATG, IRTF y sorción/desorción para la Forma I en las Figuras 1-5, respectivamente.

Ejemplo 2 - no es parte de la invención

Preparación para la Forma II de SNAC:

La Forma II de SNAC se preparó como se indica a continuación. Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto por la última etapa de secado. El solvato de etanol de SNAC obtenido después se secó en un secador de tambor y se aglomeró (formó bolas). El secador carecía de un dispositivo interno de agitación. El SNAC se retiró del secador, se molió con una máquina de molienda Comil® (disponible en Quadro Engineering Inc. de Waterloo, Ontario, Canadá) y se secó en bandeja. El SNAC se almacenó durante al menos 3 años en una bolsa de polietileno con doble revestimiento que se colocó en un tambor de acero inoxidable.

Se muestran espectros de DRXP, CDB, ATG, IRTF y sorción/desorción para la Forma II en las Figuras 6-10, respectivamente.

Ejemplo 3 - no es parte de la invención

Preparación para la Forma III de SNAC:

La Forma III se preparó exponiendo la Forma I de SNAC a un ambiente con una humedad relativa del 90 % hasta que la Forma I no pudo detectarse por DRXP. Después, el material se dejó secar bajo una campana hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente el 15 % p/p.

Se muestran espectros de DRXP, CDB, ATG, IRTF y sorción/desorción para la Forma III en las Figuras 11-15, respectivamente.

Ejemplo 4

Preparación para la Forma IV de SNAC:

La Forma IV se preparó calentando la Forma II durante 3 horas en un horno de aire seco a 170 °C. La Forma IV preparada tuvo un inicio de punto de fusión de acuerdo con la CDB de aproximadamente 198 °C y espectros de DRXP, CDB, ATG, IRTF y sorción/desorción como se muestra en las Figuras 16-20.

Ejemplo 5 - no es parte de la invención

Preparación para la Forma V de SNAC:

La Forma V de SNAC se preparó suspendiendo la Forma I de SNAC en metanol durante una semana. El precipitado resultante se filtró al vacío y se secó al aire durante una hora. La Forma V preparada tuvo un inicio de punto de fusión de acuerdo con la CDB de aproximadamente 197 °C y espectros de DRXP, CDB, ATG, IRTF y sorción/desorción como se muestra en las Figuras 21-25.

Ejemplo 6

Método de preparación para la Forma VI de SNAC - no parte de la invención

La Forma VI se preparó suspendiendo la Forma I en etanol durante una semana. El precipitado resultante se filtró al vacío y se secó al aire durante una hora. La Forma VI preparada tuvo un inicio de punto de fusión de acuerdo con la CDB de aproximadamente 197 °C y espectros de DRXP, CDB, ATG, IRTF y sorción/desorción como se muestra en las Figuras 26-30.

Ejemplo 7 - no es parte de la invención

Preparación de cápsulas que contienen la Forma I o III de SNAC y Heparina USP

Se prepararon cápsulas (tamaño 1, disponible en Capsugel de Morris Plains, NJ) que contenían SNAC (Forma I o III) y heparina USP (30.000 UI) como se muestra en la Tabla 7 como se indica a continuación. Se tamizaron SNAC (Forma I o III preparadas en los Ejemplos 1 y 3) y heparina a través de una malla n.º 35. La cantidad especificada de heparina y SNAC se pesaron y se transfirieron a un mortero de vidrio limpio y seco de 8 oz (236,59 ml). Se añadió un volumen de SNAC equivalente al volumen de heparina al mortero y la mezcla se mezcló con una mano de mortero durante 2 minutos. El resto del SNAC se añadió a la mezcla y se mezcló nuevamente durante 2 minutos. Se llenaron cápsulas que contenían la cantidad apropiada.

Tabla 7

Ingredientes	Cápsula de SNAC (Forma I), cantidad por cápsula (mg)	Cápsula de SNAC (Forma III), cantidad por cápsula (mg)
SNAC	153,33	181,72 ¹
Heparina USP	56,82	56,82

¹- Suponiendo que la Forma III de SNAC es un trihidrato, aproximadamente el 15,62 % (28,39 mg) de la Forma III es agua y el 84,38 % restante (153,33 mg) es SNAC (sobre una base anhidra).

Administración a macacos cangrejeros

5

Se mantuvieron en ayunas macacos cangrejeros (peso promedio de 4,1 kg para los machos y 3,0 kg para las hembras) durante al menos 24 horas antes de la dosificación. Se insertaron 3 cápsulas de SNAC/heparina en la punta de un tubo y se purgó con aire para descargar las cápsulas en el estómago. Se volvió a proporcionar alimento 2 horas después de la dosificación. El agua estaba disponible en todo momento. Se recogieron aproximadamente 10 1,3 ml de sangre completa en tubos citratados a la pre-dosis, y a los 10, 20, 30 y 50 minutos y 1, 1,5, 2, 3, 4 y 6 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se centrifugaron durante 10 minutos a 2500 RPM y se usaron 250 µl del plasma resultante con un ensayo de factor Xa usando una máquina Organon Teknika COAG-A-MATE MTX/MTX II. El intervalo patrón para el ensayo fue de 0-2 UI/ml de heparina.

15 Los resultados para las Formas I y III de SNAC con heparina se muestran en las Figuras 31 y 32, respectivamente. Los resultados se promediaron para los monos por sexo y peso. En otras palabras, hay puntos de datos para 4 macacos (un macho de 3,9 kg, un macho de 4,2 kg, una hembra de 3,2 kg y una hembra de 2,9 kg). Los resultados para cada forma de SNAC en cada punto temporal para todos los macacos se promediaron y se muestran en la Figura 33.

20

Ejemplo 8

Preparación de cápsulas que contienen la Forma I o III de SNAC y heparina USP

Se prepararon cápsulas (de tamaño 1, disponibles en Capsugel de Morris Plains, NJ) que contenían SNAC (Forma I o III) y heparina USP (30.000 UI) como se muestra en la Tabla 7 anterior mediante el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.

25

Administración a macacos cangrejeros

30 El procedimiento que se describe en el Ejemplo 7 se repitió con 2 macacos machos con un peso promedio de 5,6 kg y 2 macacos hembras con un peso promedio de 6,9 kg.

Los resultados para las Formas I y III de SNAC con heparina se muestran en las Figuras 34 y 35, respectivamente. Los resultados se promediaron para los macacos por sexo y peso. En otras palabras, hay puntos de datos para 4 35 macacos (un macho de 5,7 kg, un macho de 5,6 kg, una hembra de 7,6 kg y una hembra de 6,3 kg). Los resultados para cada forma de SNAC en cada punto temporal para todos los macacos se promediaron y se muestran en la Figura 36.

Ejemplo 9

40

Las velocidades de disolución intrínseca para las Formas I-IV de SNAC preparadas en los Ejemplos 1-4 se determinaron como se indica a continuación.

La velocidad de disolución intrínseca de los microgránulos de las Formas I-IV se determinó con un aparato de Wood. 45 Se preparó un microgránulo de 300 mg de Forma I, II, III o IV de SNAC en un troquel. El área superficial del microgránulo disponible para el medio de disolución era de 0,484 cm². El microgránulo se comprimió a 1200-1400 lb (544,31-635,03 kg) en una prensa Carver para formar discos. Después, la matriz se unió al eje de un aparato de disolución. La matriz se hizo girar a 50 rpm y después se sumergió en 900 ml de medio de disolución desgasificado mantenido a 37 °C (pH 6,3). Los experimentos de disolución se realizaron en agua y por triplicado. Las muestras se 50 analizaron mediante espectroscopia UV en línea a 297,5 nm. Las velocidades de disolución intrínseca se determinaron a partir de la porción lineal inicial del perfil de disolución en condiciones de sedimentación.

Los resultados se muestran en las Figuras 37 y 38. Las tasas de disolución calculadas para las Formas I-IV se muestran en la Tabla 8 a continuación.

55

Tabla 8

Forma cristalina de SNAC	Velocidad de disolución calculada (mg/min·cm ²)
I	18,84 ± 0,65
II	16,84 ± 0,08

Forma cristalina de SNAC	Velocidad de disolución calculada (mg/min·cm ²)
III	12,17 ± 0,63
IV *	16,24 ± 1,17

* realización de la invención

Ejemplo 10

- 5 La solubilidad de cada una de las Formas I-IV de SNAC en acetonitrilo se determinó a la humedad ambiente y a 25 °C. El acetonitrilo se eligió como disolvente puesto que es uno de los pocos disolventes en los que el SNAC es relativamente poco soluble y las soluciones pueden acercarse mucho a una dilución infinita. Los datos de solubilidad se muestran en la Tabla 9 a continuación.

10

Tabla 9

Forma cristalina de SNAC	Solubilidad (mg/ml) (± desviación típica)
I	0,11 ± 0,01
II	0,08 ± 0,01
III	0,31 ± 0,02
IV *	0,04 ± 0,01

* realización de la invención

Ejemplo 11 - no parte de la invención

- 15 El efecto de la molienda sobre la Forma I de SNAC se determinó como se indica a continuación. La molienda se realizó en un molino de bolas. Las muestras se retiraron después de 20 horas y se analizaron por DRXP.

Los patrones de DRXP de las muestras de SNAC antes y después de la molienda con bolas son sustancialmente iguales, como se muestra en la Figura 39.

20

Ejemplo 12

El efecto de la granulación en húmedo sobre la Forma I de SNAC se determinó como se indica a continuación. La Forma I de SNAC se granuló en húmedo manualmente en un mortero de vidrio con una mano de mortero a medida que se añadía un 20 % p/p de agua. Los gránulos húmedos se analizaron mediante DRXP.

25

Los patrones de DRXP de las muestras de SNAC antes y después de la granulación en húmedo se muestran en la Figura 40. La muestra después de la granulación en húmedo presenta un patrón de DRXP sustancialmente igual al de la Forma III.

30

Ejemplo 13

El efecto de la compresión sobre las Formas I y III de SNAC se evaluó como se indica a continuación. Se compactaron aproximadamente 300 mg de cada muestra en una prensa Carver con una fuerza de 4500 lb (2041,17 kg) y un tiempo de permanencia de 1 minuto. El ciclo de compresión se repitió 20 veces. La forma cristalina del SNAC en la composición se analizó mediante DRXP.

35

Los resultados para las Formas I y III se muestran en las Figuras 41 y 42, respectivamente. Como se muestra en estas figuras, la forma cristalina en ambas muestras no cambió sustancialmente.

40

Ejemplo 14

Preparación de SNAC amorfo

Se preparó forma amorfa secando la Forma III en un horno de vacío a 25 °C y 0,3 pulgadas de Hg (10,16 hPa) durante 4 días. El material seco era una mezcla de forma amorfa y aproximadamente un 10 % de la Forma III de SNAC inicial. Un secado más prolongado y un mayor vacío pueden dar como resultado una forma amorfa sustancialmente pura y pura.

45

Se muestran espectros de DRXP, CDB, ATG, IRTF y sorción/desorción para el SNAC amorfo que contenía aproximadamente un 10 % de la Forma III en las Figuras 43-47, respectivamente.

50

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo cristalino de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico, N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico anhidro (Forma IV) que presenta una difracción de rayos X de polvo (radiación CuK α a una longitud de onda de 1,54056 Å) que tiene picos en grados 2 θ $\pm$ 0,2 ° 2 θ a 8,61, 17,04 y 23,28.
5
2. El polimorfo cristalino de la reivindicación 1, en el que el N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico anhidro (Forma IV) presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo (radiación CuK α a una longitud de onda de 1,54056 Å) que tiene picos en grados 2 θ $\pm$ 0,2 ° 2 θ a 3,16, 6,32, 8,61, 11,55, 14,45, 17,04, 22,36, 23,28 y 23,76.
10
3. El polimorfo cristalino de la reivindicación 1, en el que el polimorfo cristalino tiene un inicio de punto de fusión determinado por calorimetría diferencial de barrido a 198 °C.
4. Una composición farmacéutica que comprende (A) el polimorfo cristalino de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2
15 y 3 y (B) un agente biológicamente activo.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el agente biológicamente activo es heparina.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el agente biológicamente activo es heparina de bajo
20 peso molecular.
7. Un método de preparación del N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico anhidro (Forma IV) de la reivindicación 1 que comprende la etapa de calentar 1/3 hidrato de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico (Forma II); trihidrato de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico (Forma III); un cosolvato de metanol-agua de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico (Forma V); un cosolvato de etanol-agua de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico (forma VI) o una mezcla de los mismos a una temperatura de entre 110 °C y el punto de fusión del N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico durante un tiempo suficiente para producir N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico anhidro (Forma IV).
25
8. El método de la reivindicación 7, en el que el 1/3 hidrato de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico (Forma II) se calienta a entre 150 °C y el punto de fusión del N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico SNAC.
30

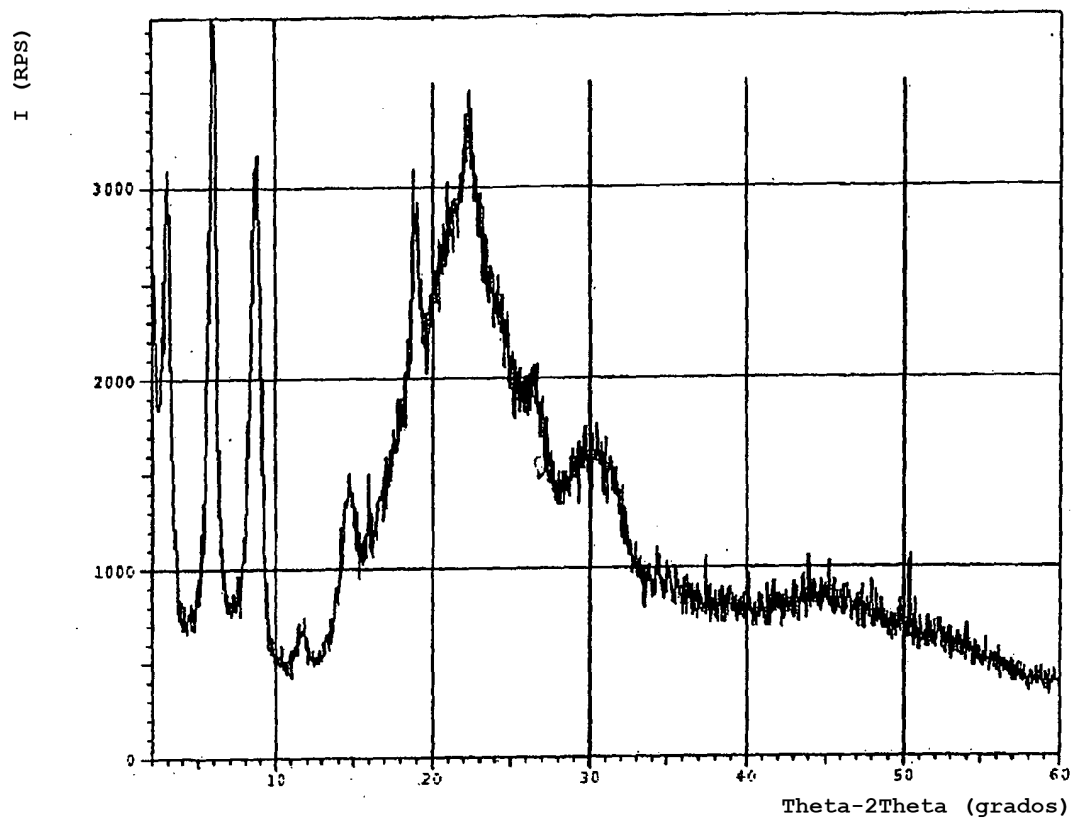


Figura 1. Exploración por DRXP del anidrato (Forma I) de SNAC

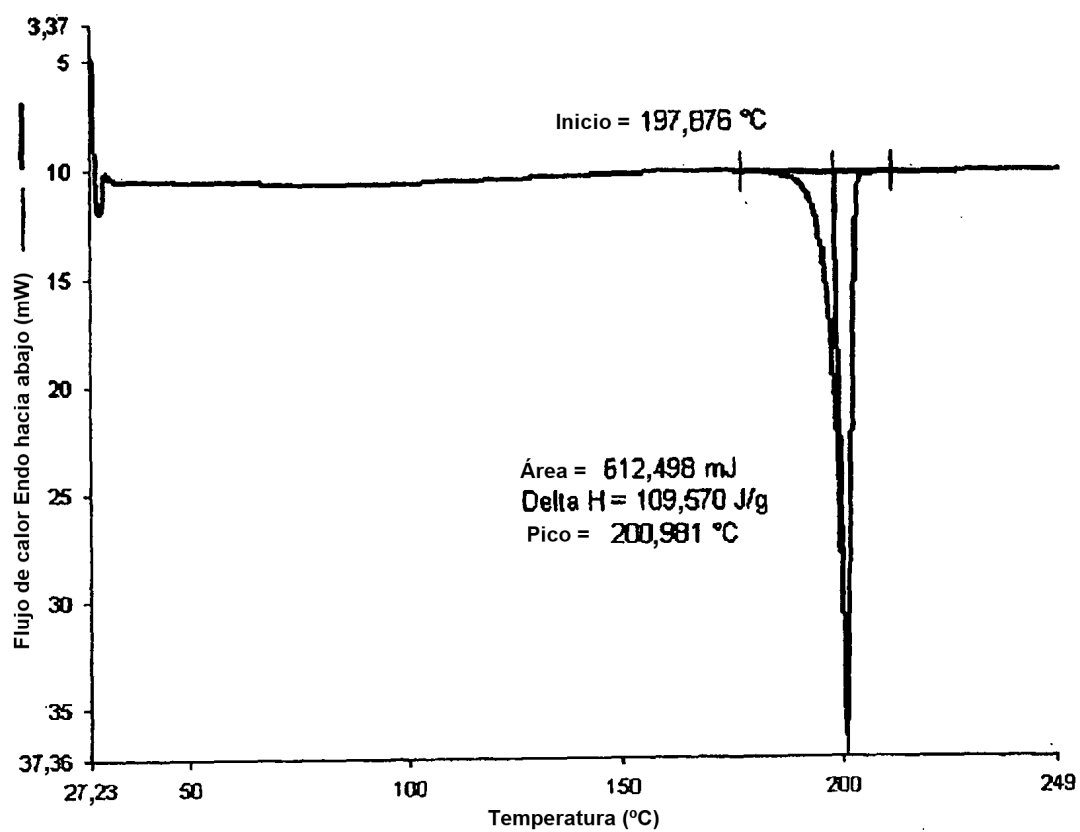


Figura 2. Exploración por CDB del anhidrato (Forma I) de SNAC

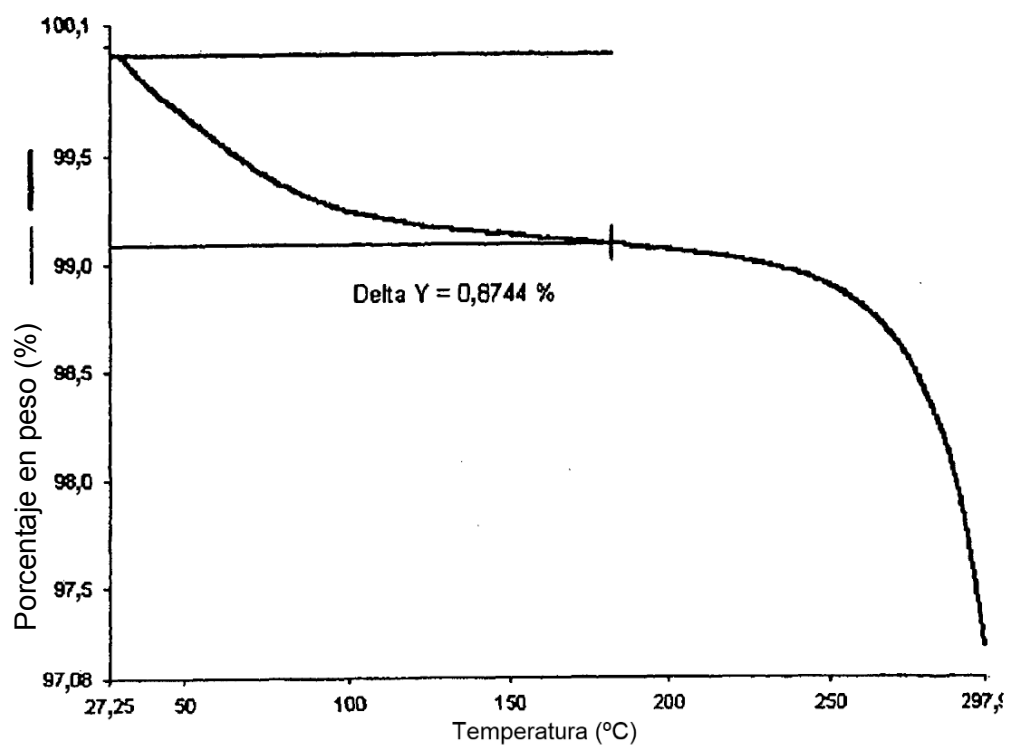


Figura 3. Exploración por ATG del anhidrato (Forma I) de SNAC

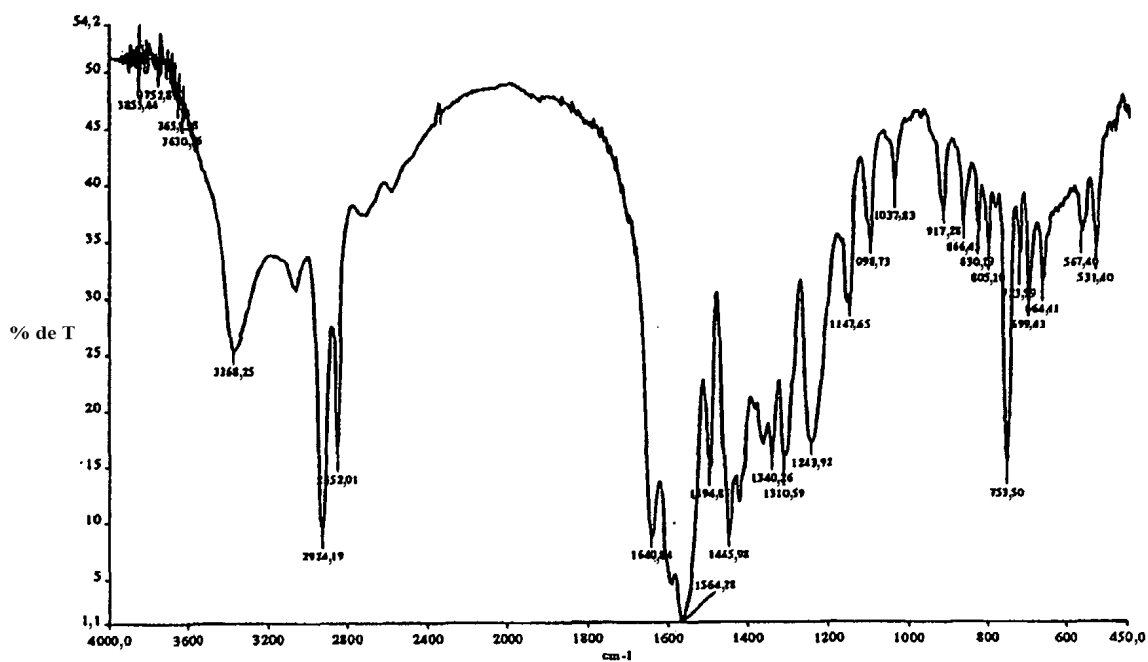


Figura 4. Espectro de IRTF del anhidrato (Forma I) de SNAC

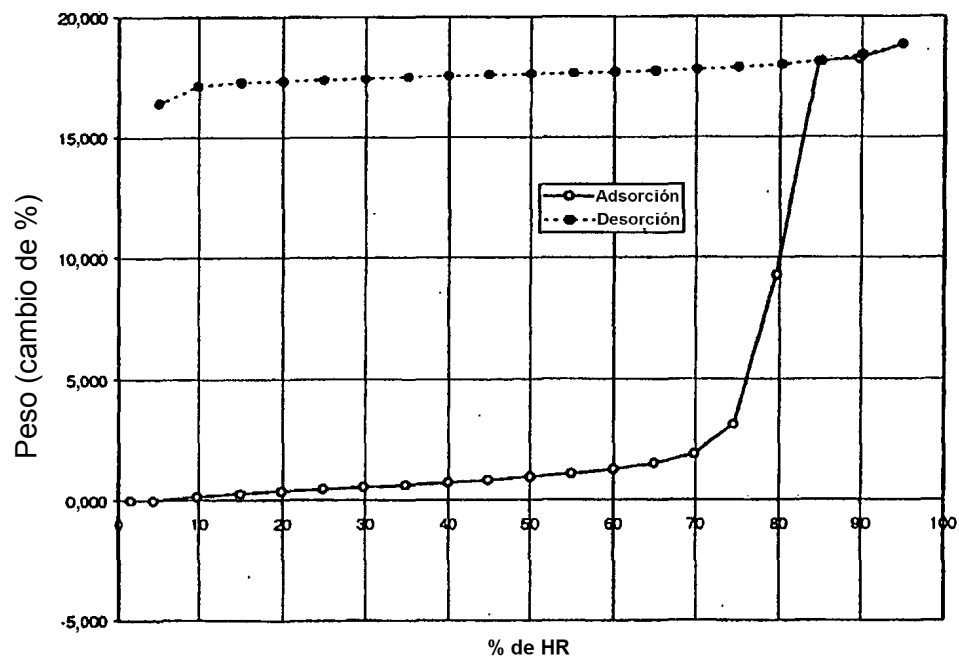
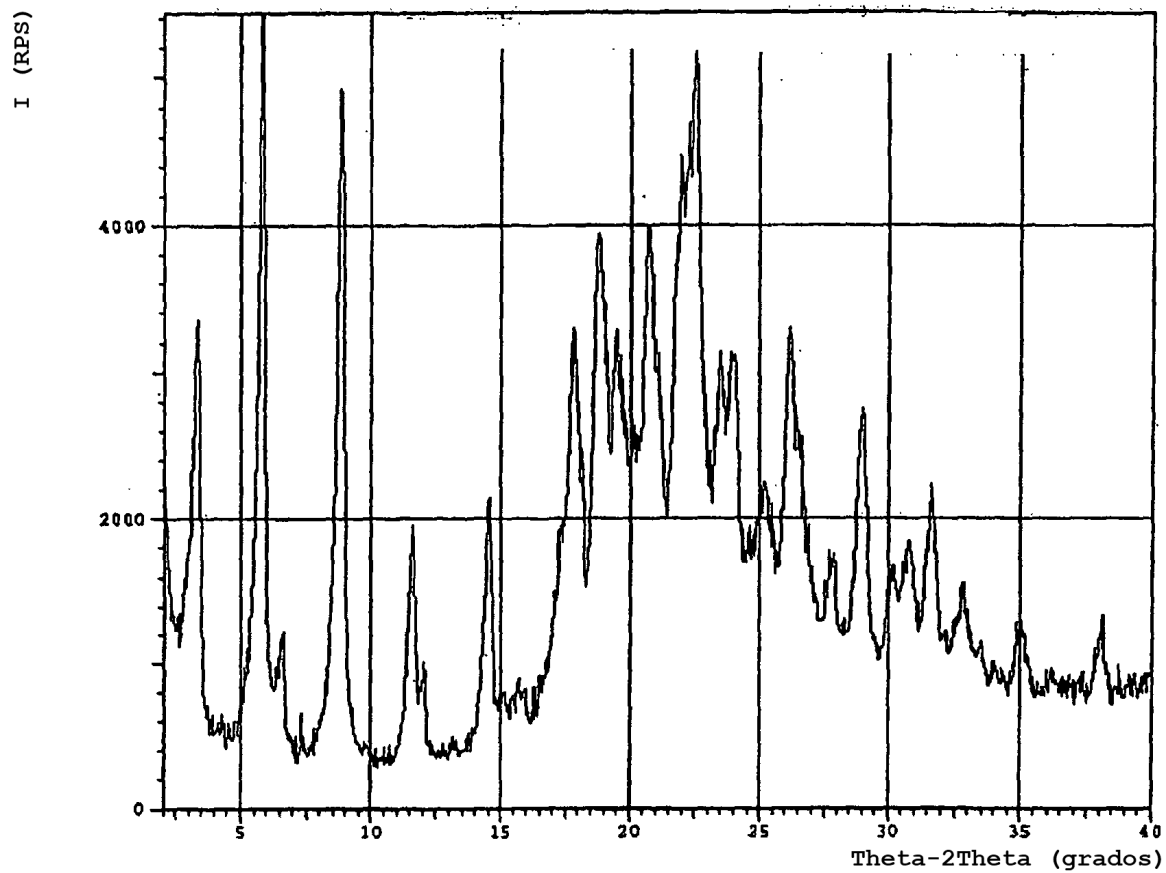
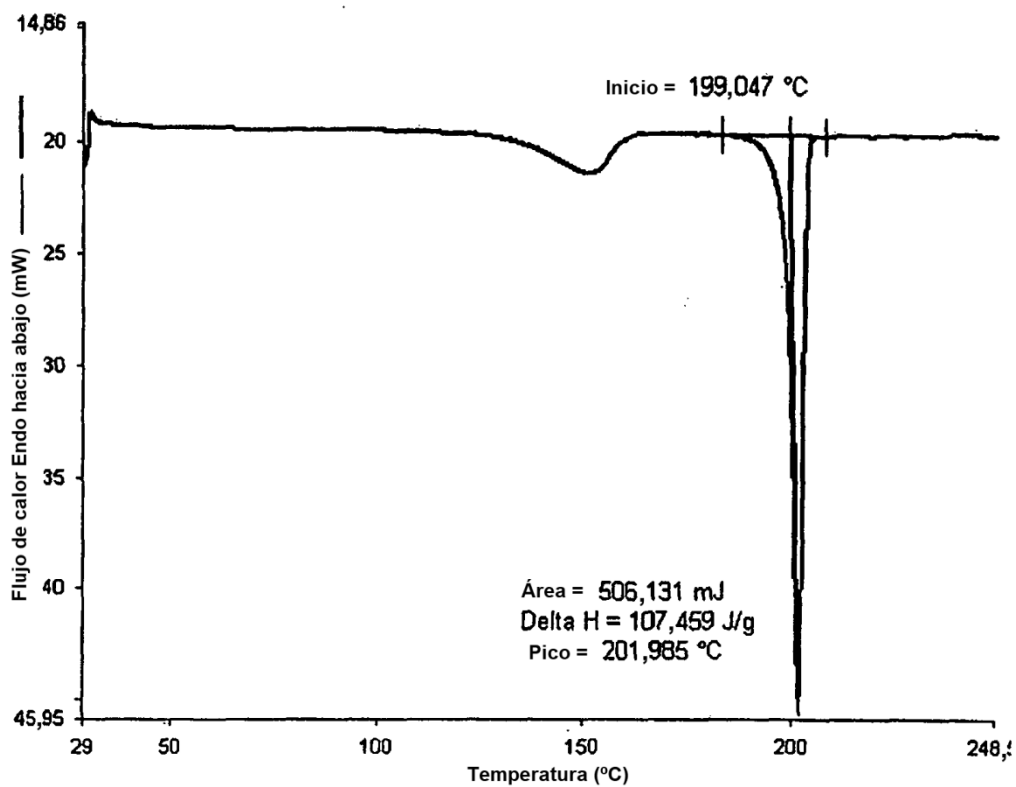


Figura 5. Perfil de sorción/desorción de humedad del anhidrato (Forma I) de SNAC



Exploración por DRXP de la Forma II de SNAC

Fig. 6



Exploración por CDB de la Forma II de SNAC

Fig. 7

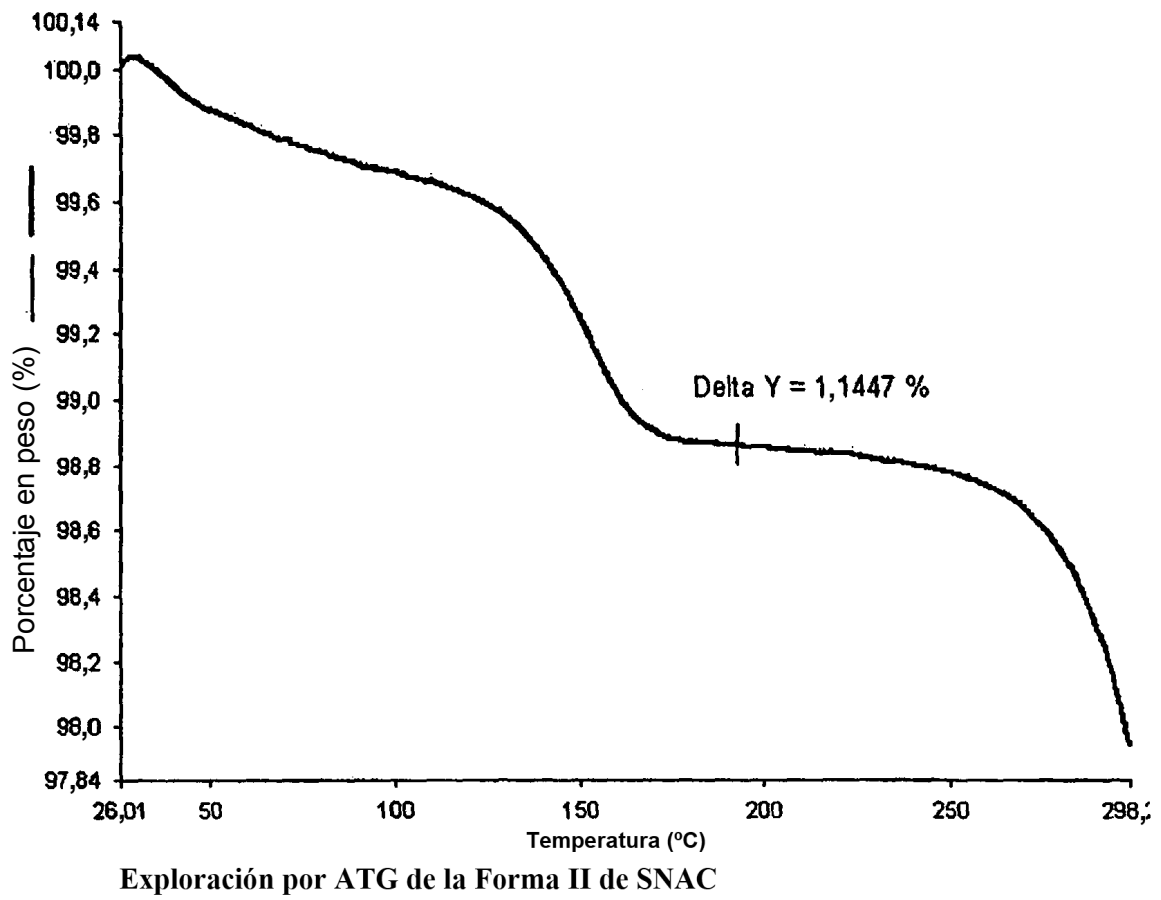


Fig. 8

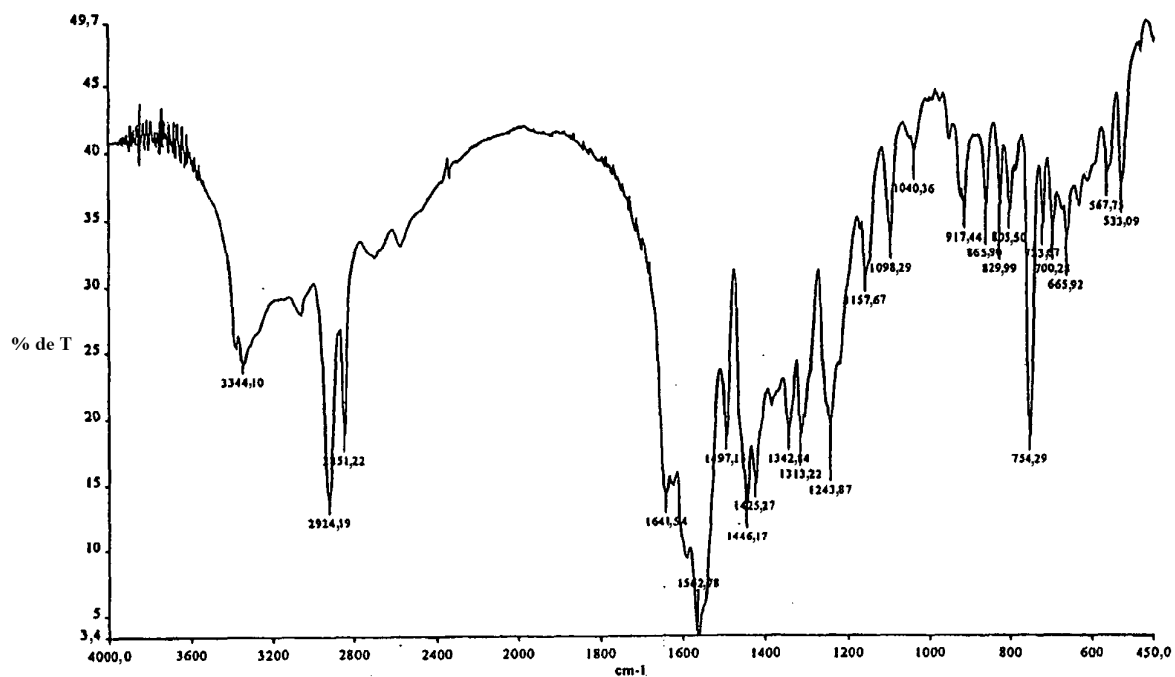
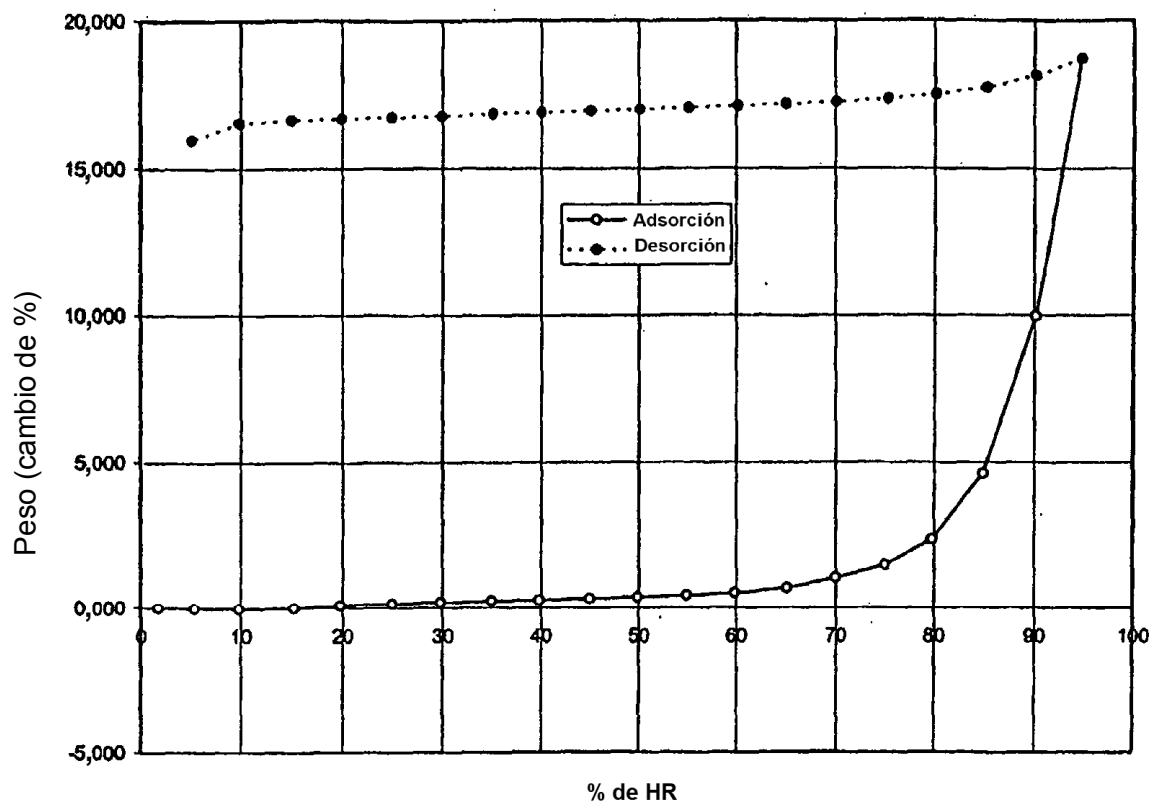
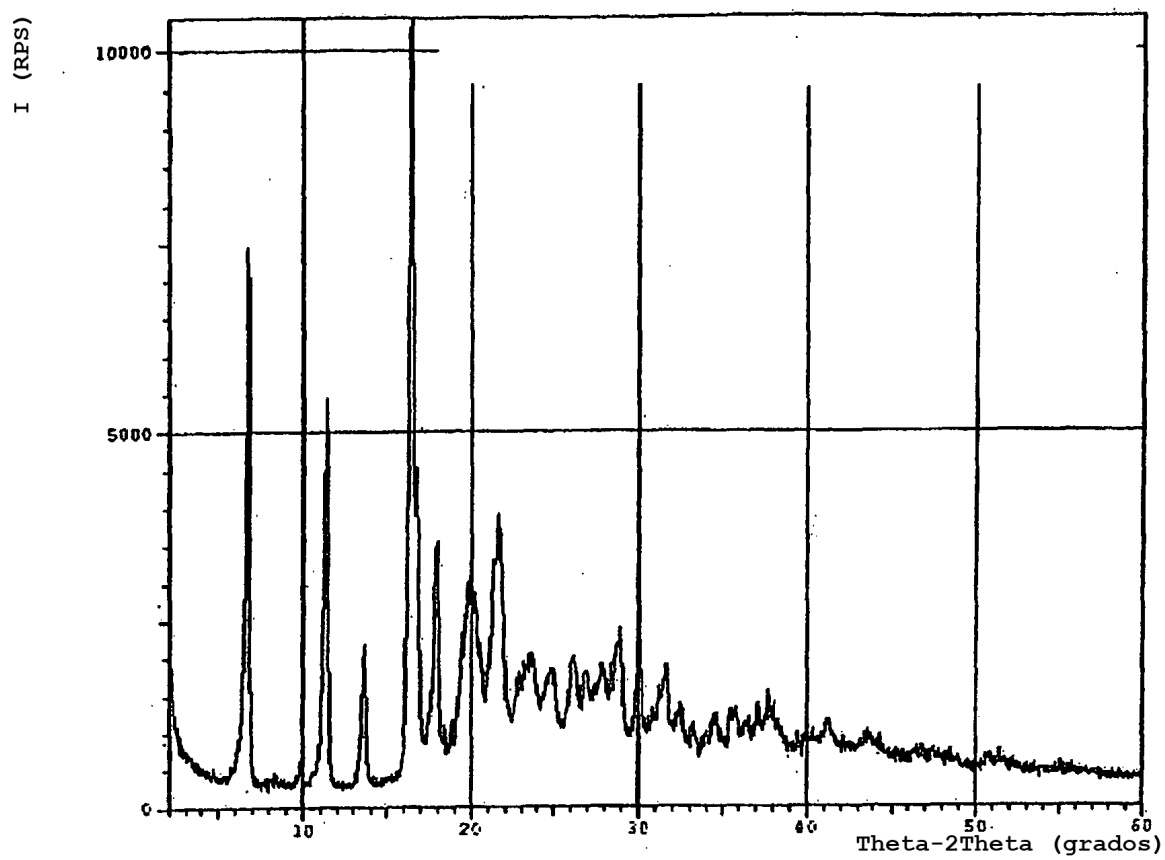


Fig. 9



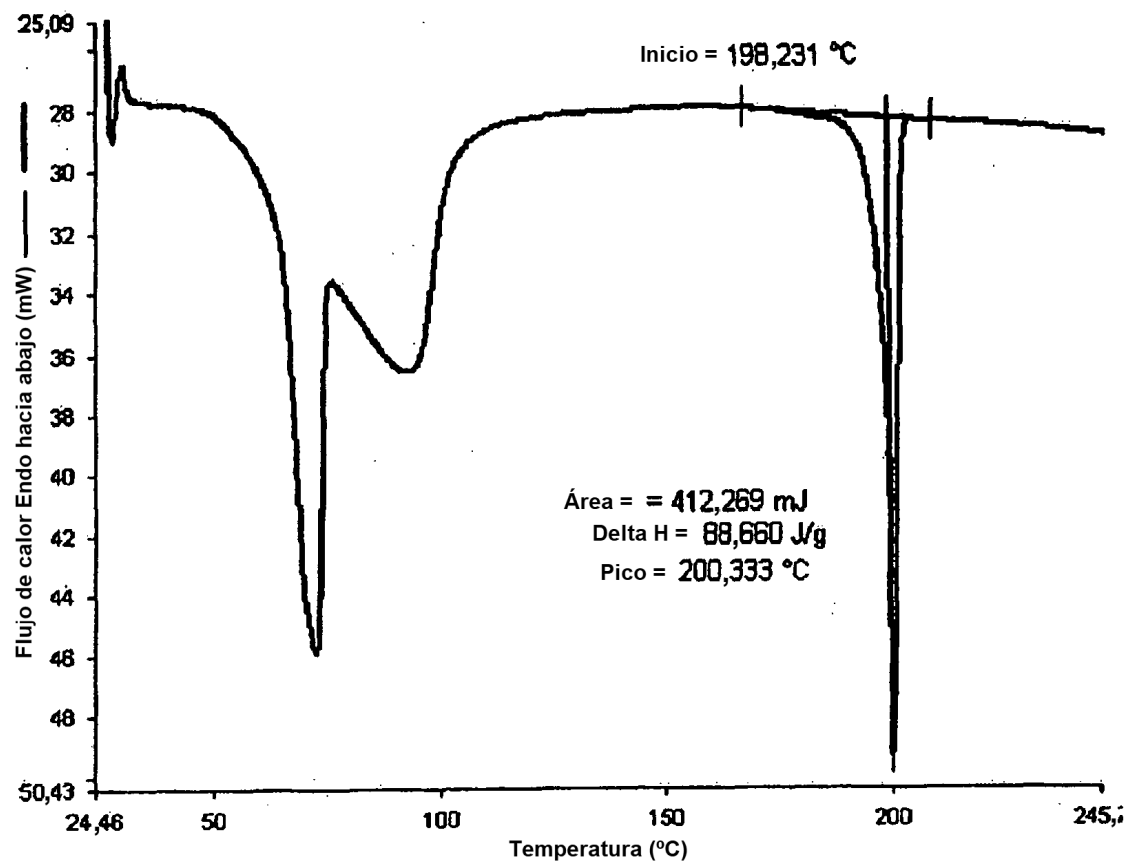
Perfil de sorción/desorción de humedad de la Forma II de SNAC

Fig. 10



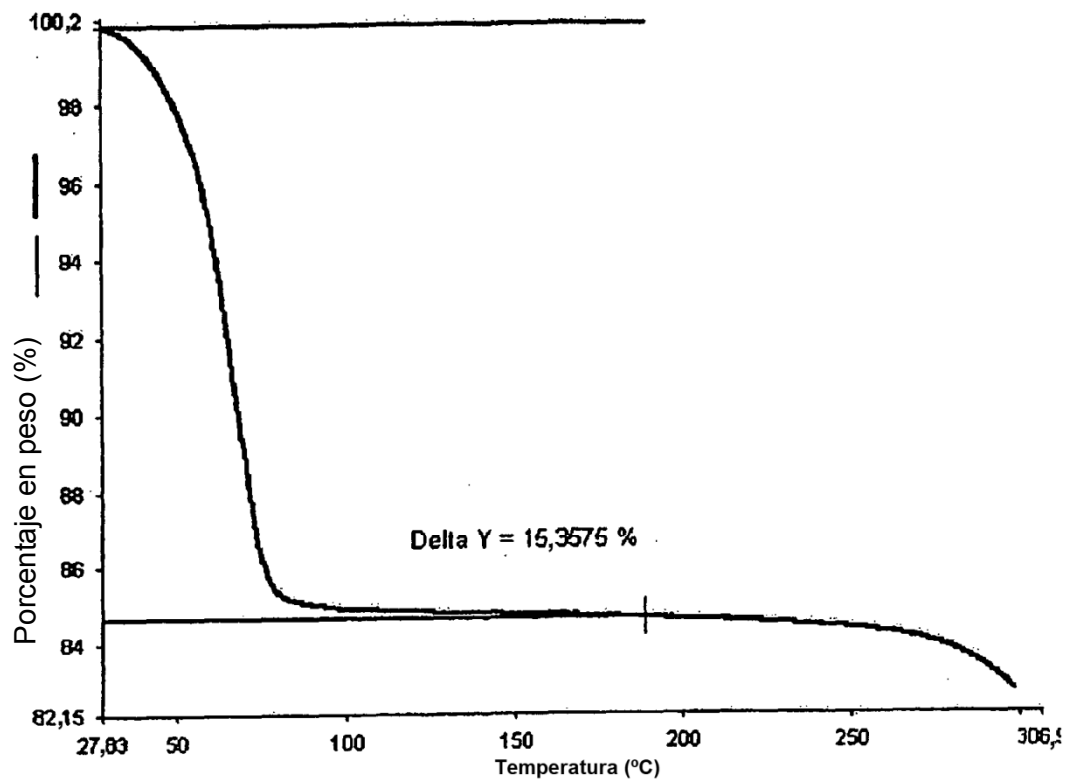
Exploración por DRXP de la Forma III de SNAC

Fig. 11



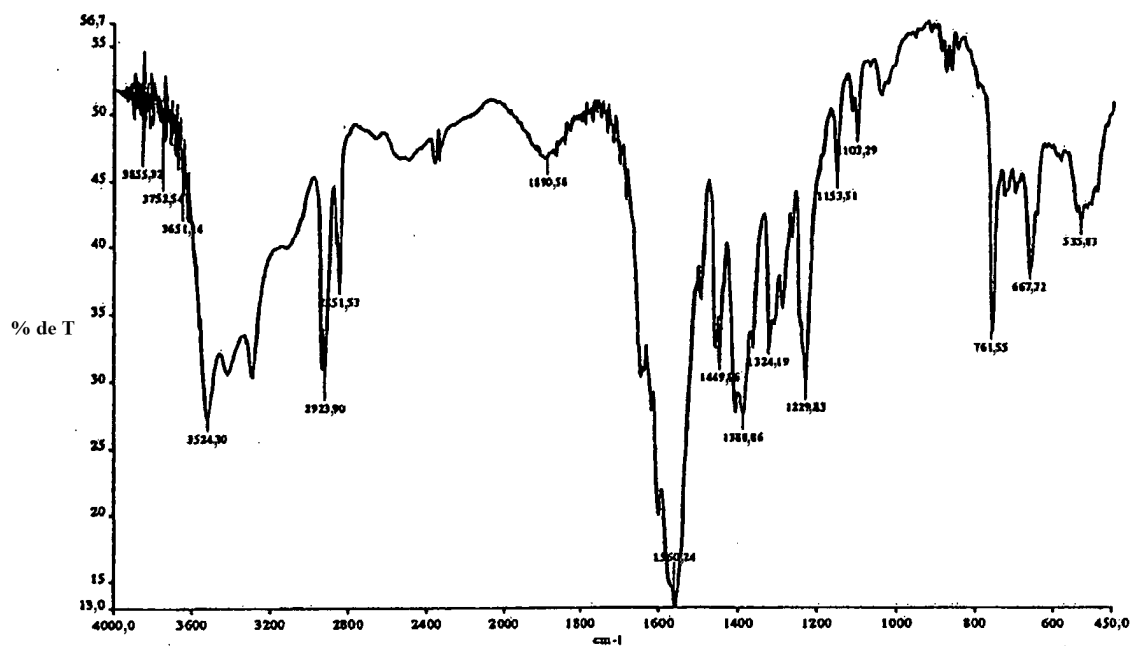
Exploración por CDB de la Forma III de SNAC

Fig. 12



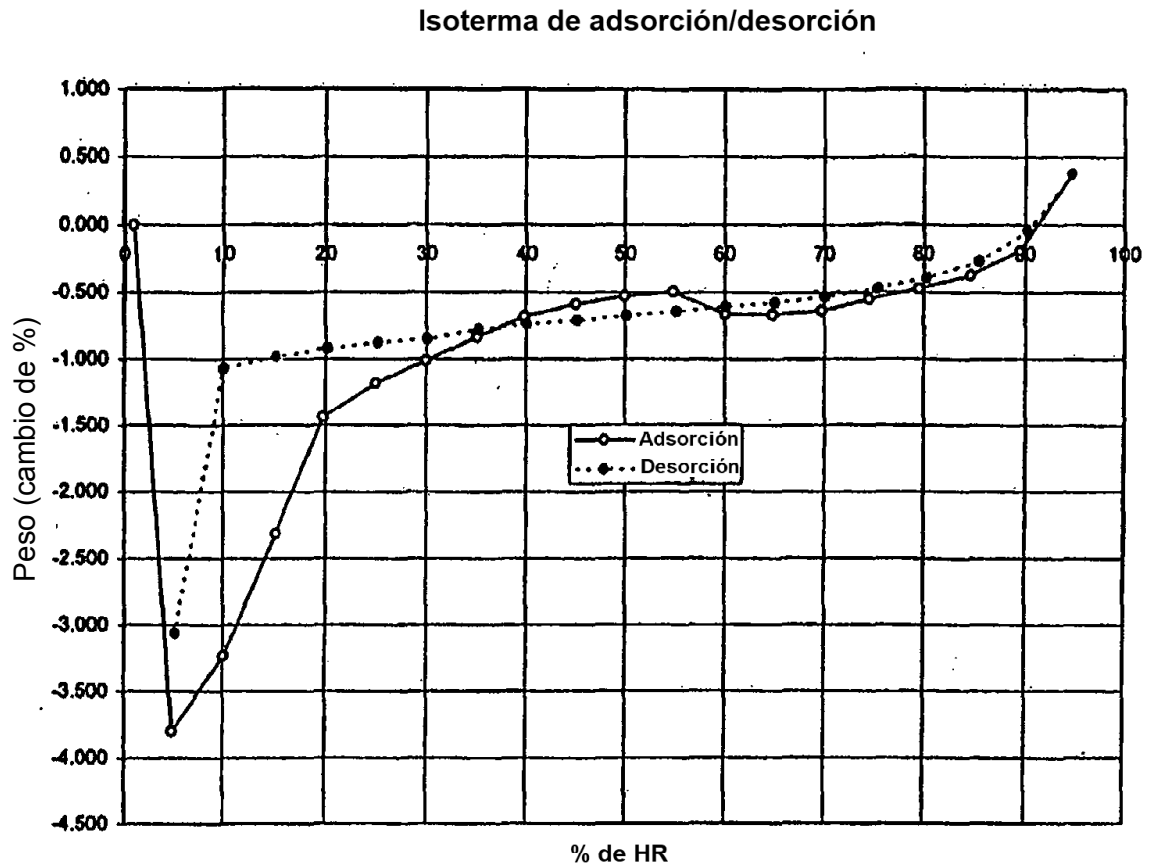
Exploración por ATG de la Forma III de SNAC

Fig. 13



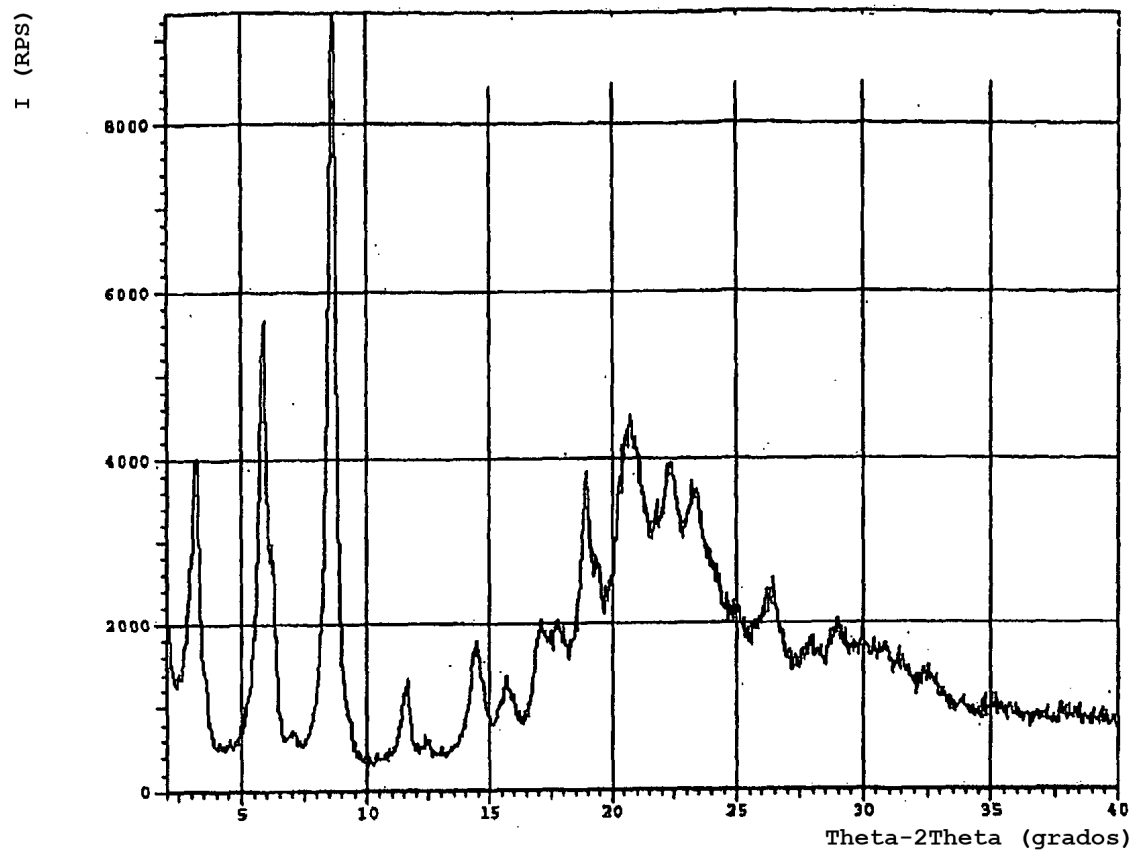
Espectro de IRTF de la Forma III de SNAC

Fsg. 14



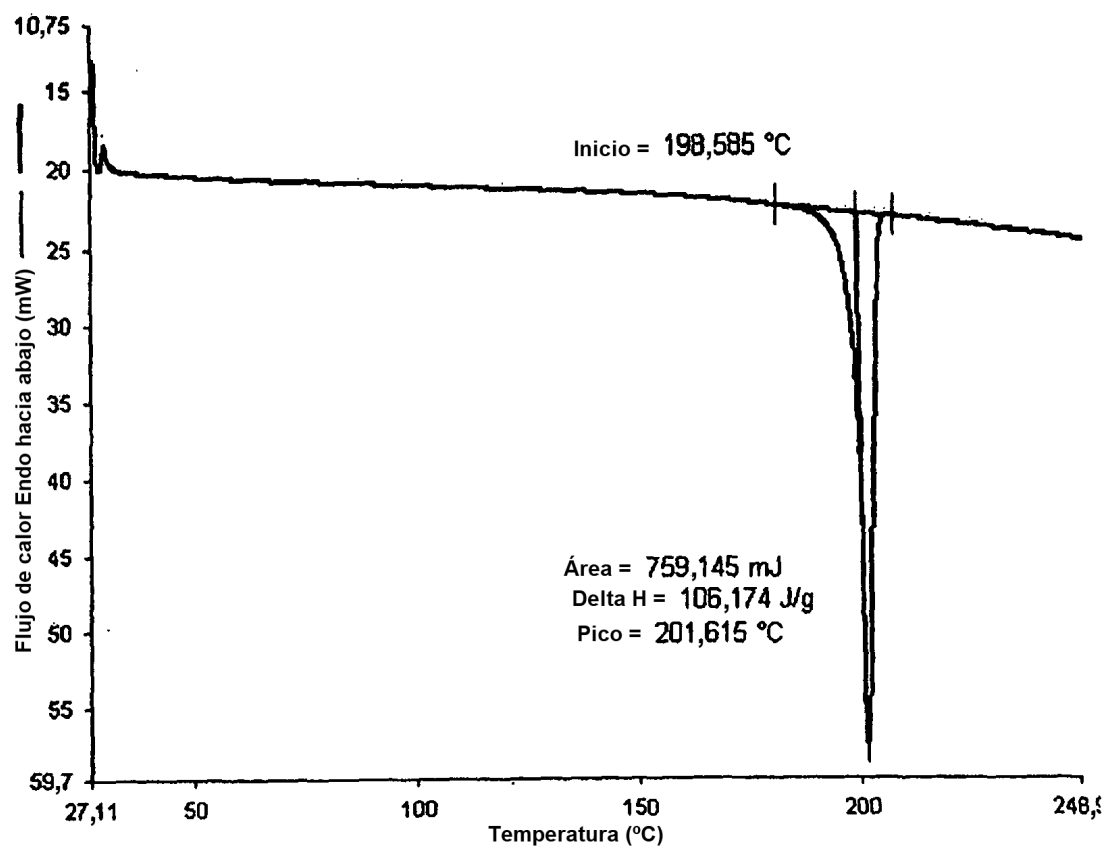
Perfil de sorción/desorción de humedad de la Forma III de SNAC

Fig. 15



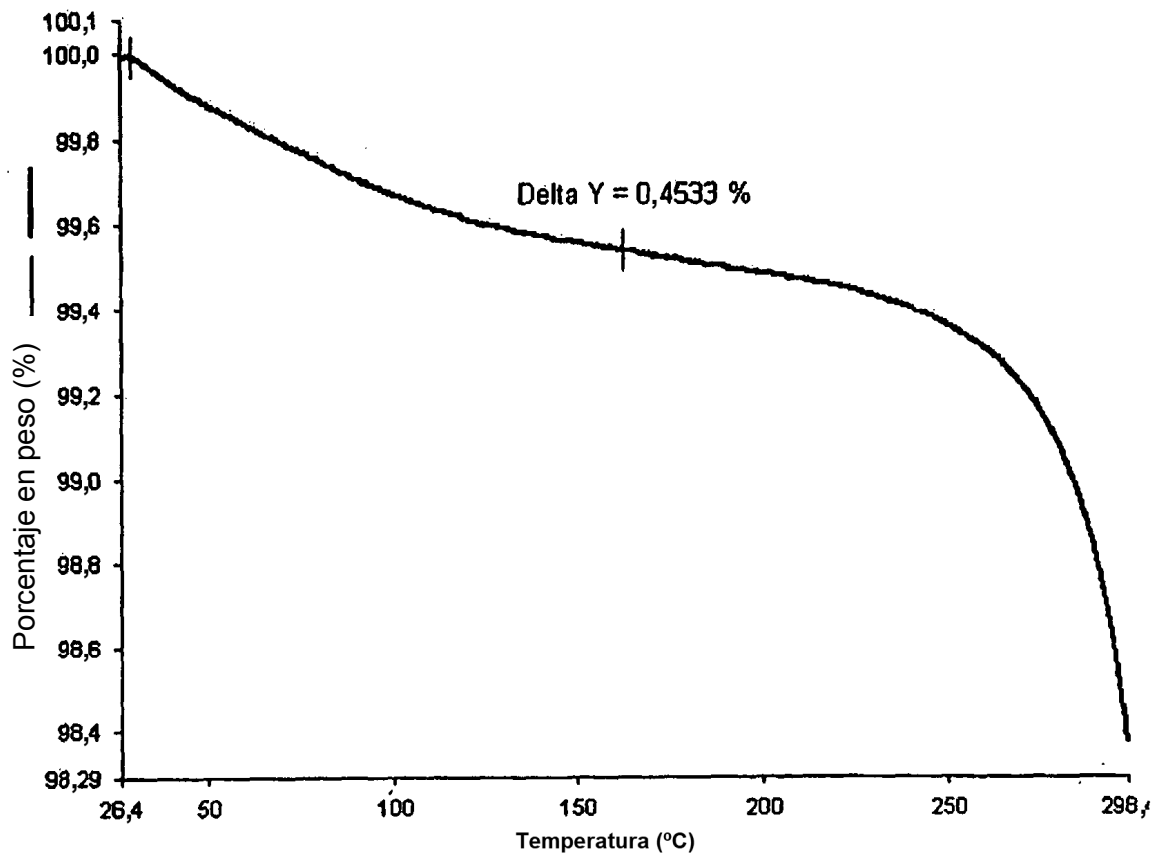
Exploración por DRXP de la Forma IV de SNAC

Fig. 16



Exploración por CDB de la Forma IV de SNAC

Fig. 17



Exploración por ATG de la Forma IV de SNAC

Fig. 18

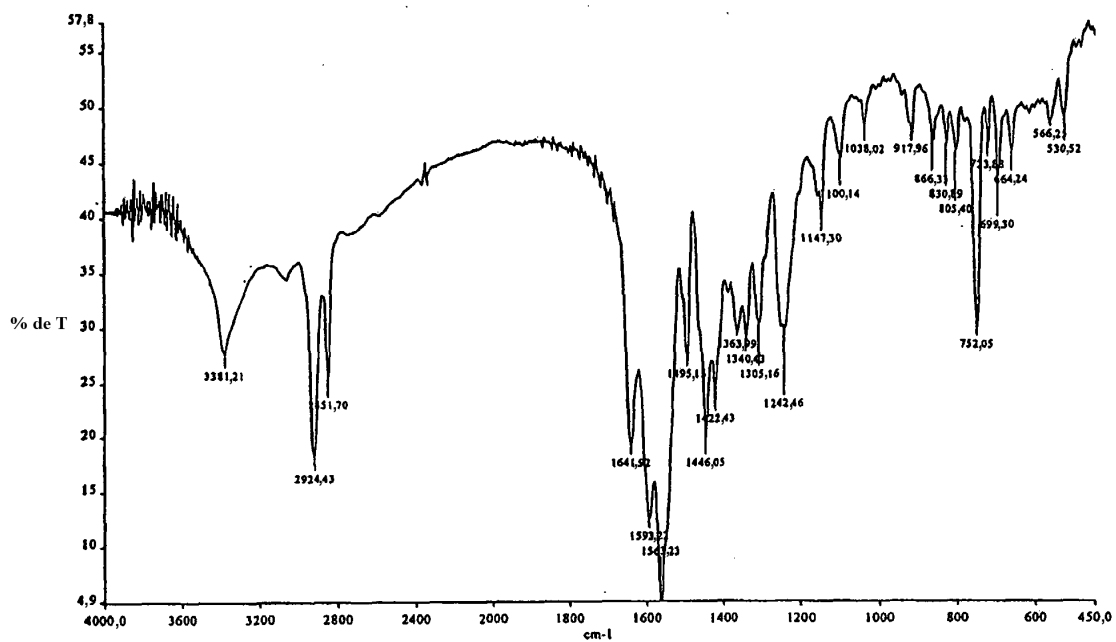


Fig. 19

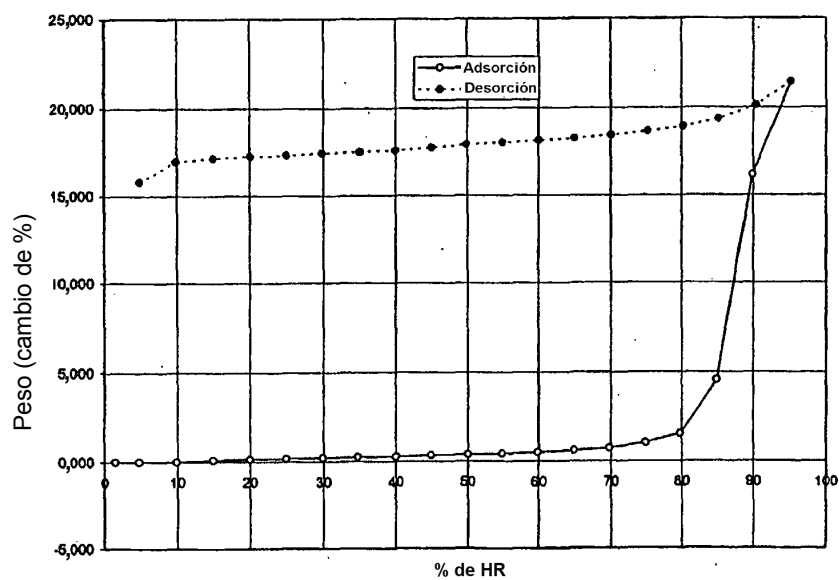
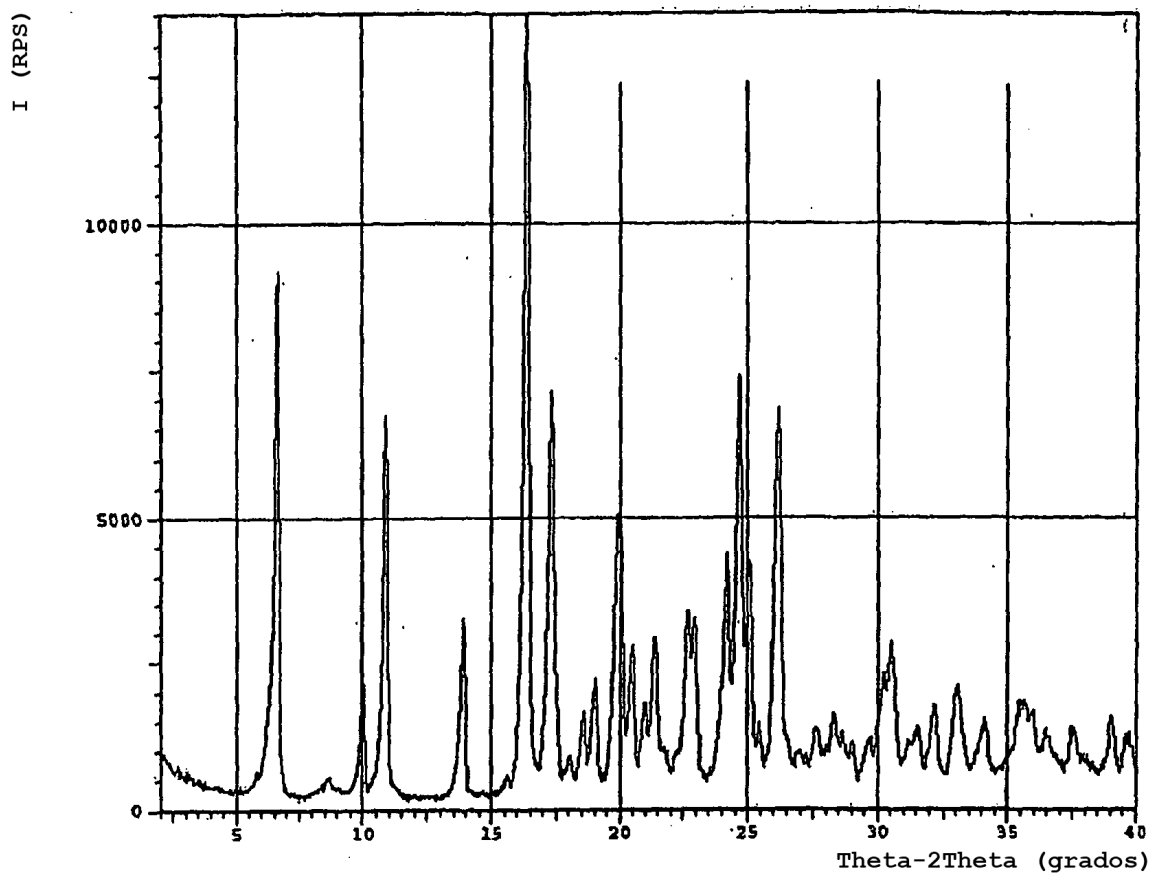
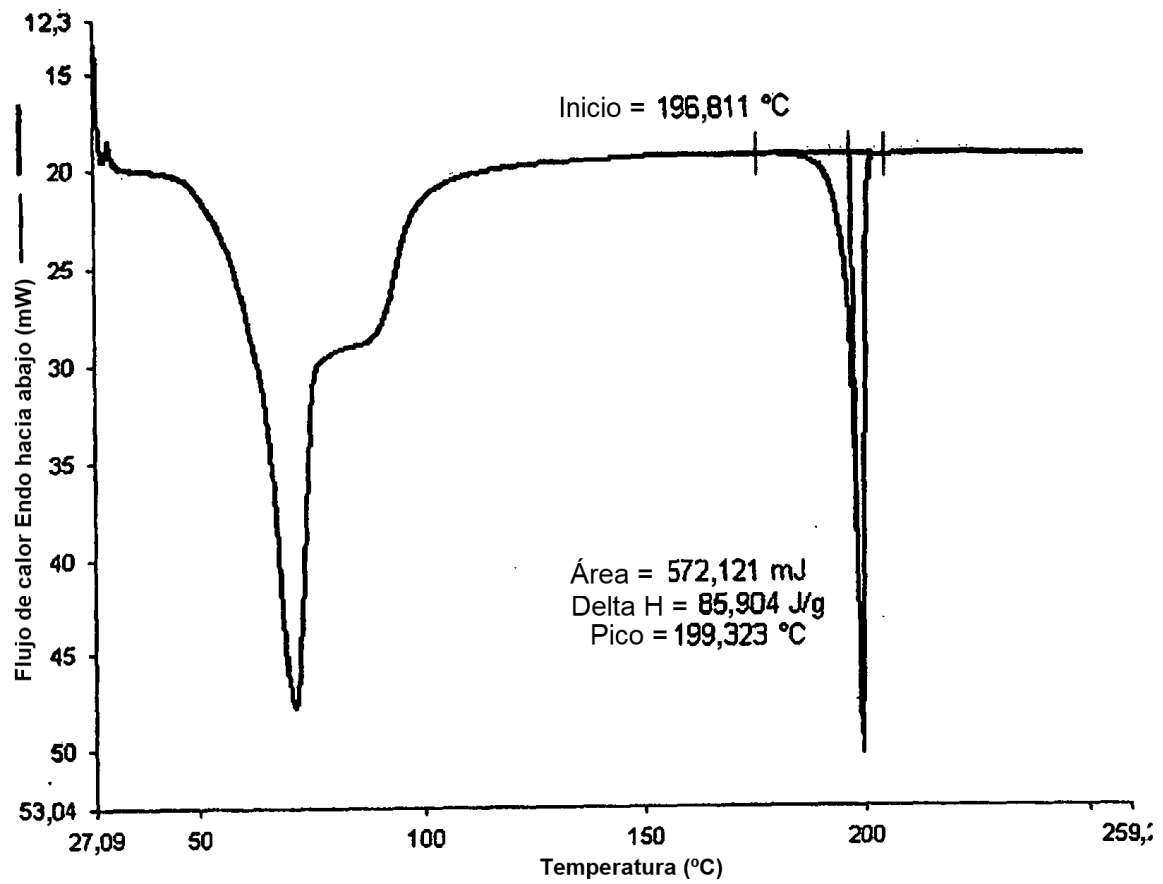


Fig. 20



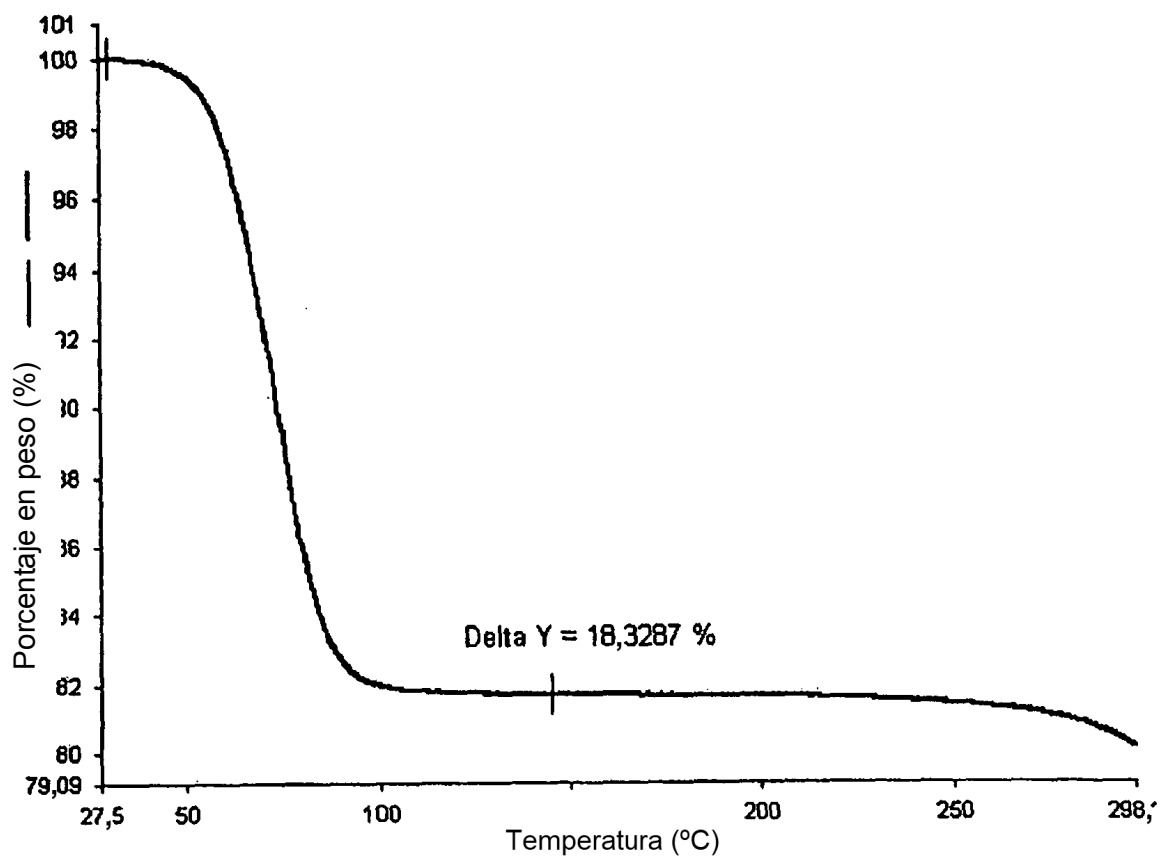
Exploración por DRXP de la Forma V de SNAC

Fig. 21



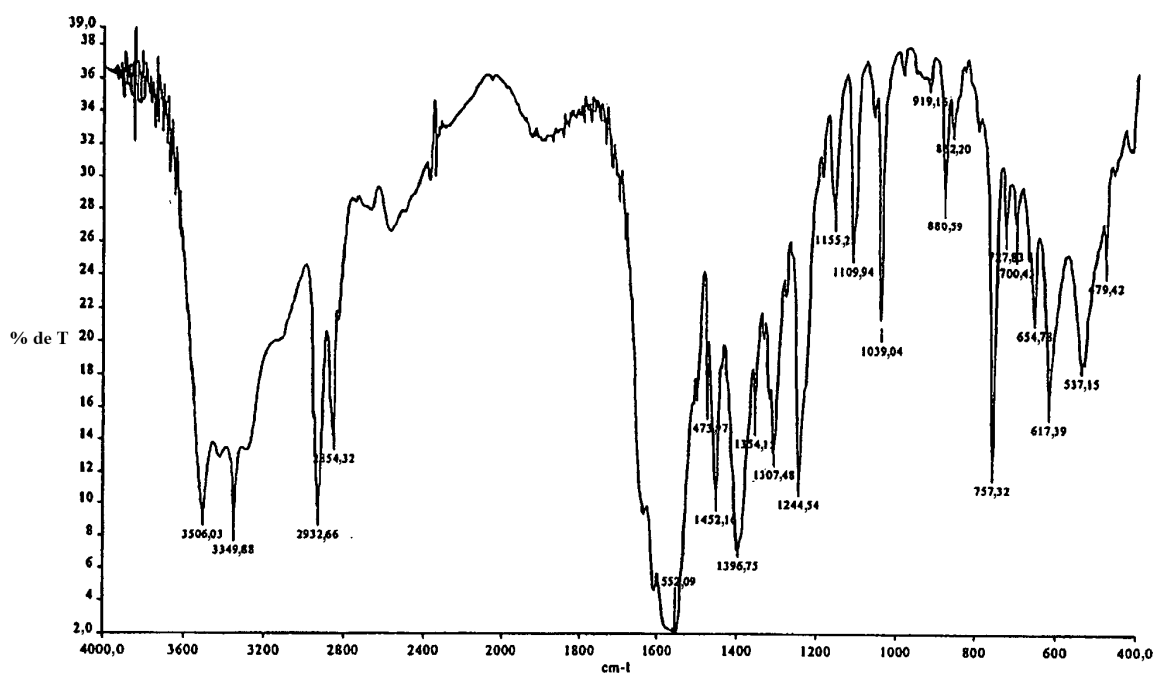
Exploración por CDB de la Forma V de SNAC

Fig. 22



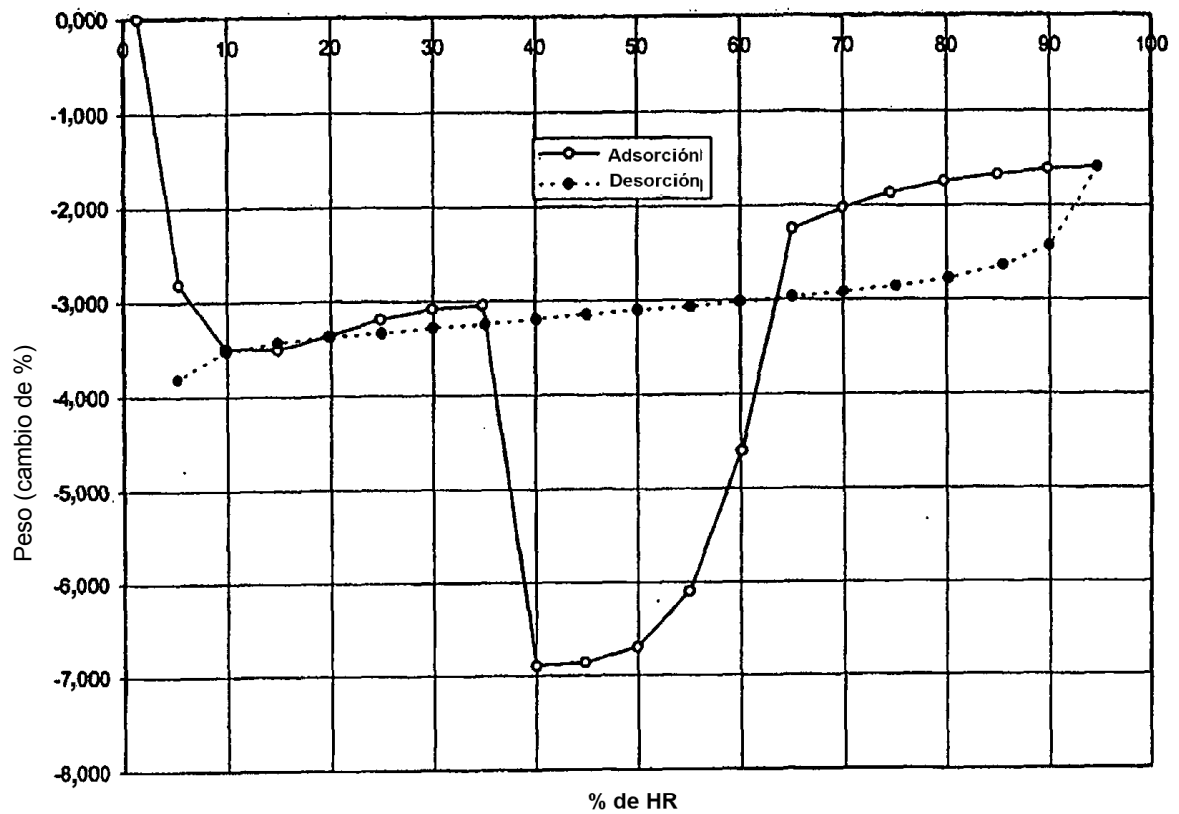
Exploración por ATG de la Forma V de SNAC

Fig. 23



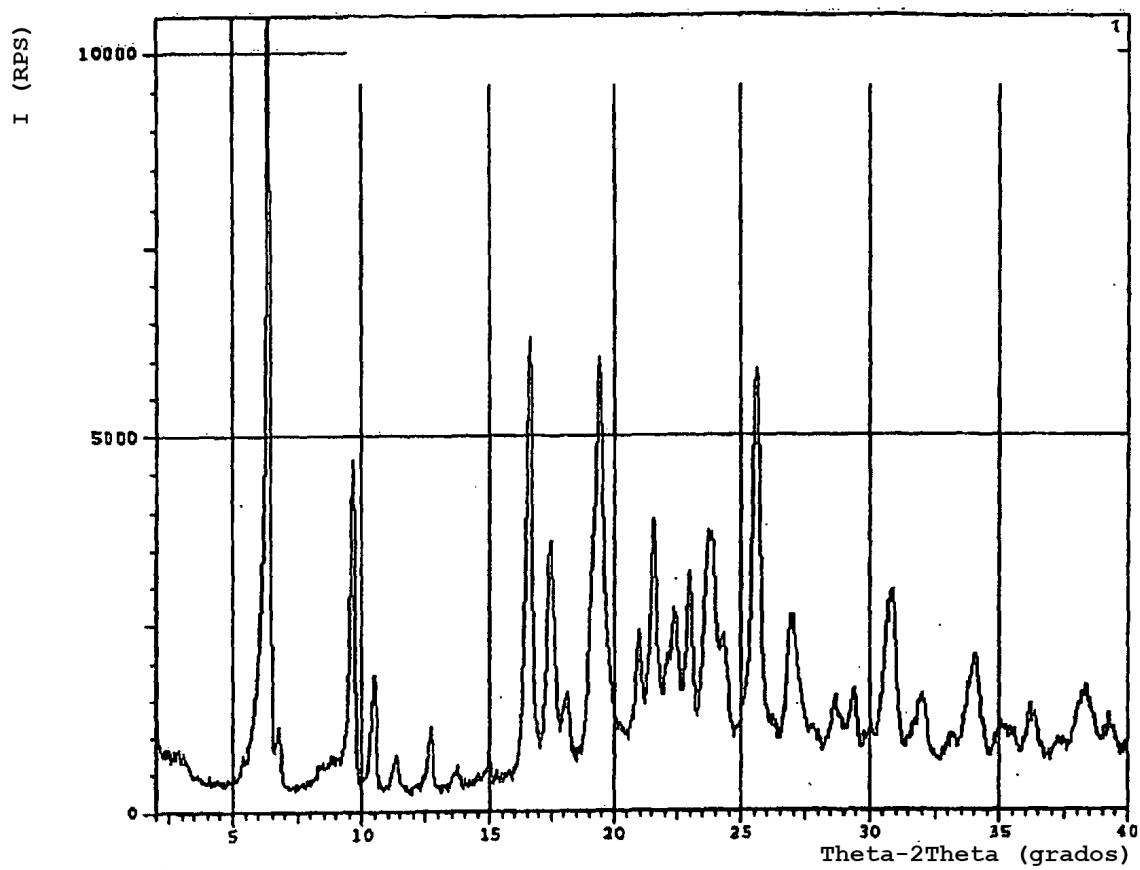
Espectro de IRTF de la Forma V de SNAC

Fig. 24



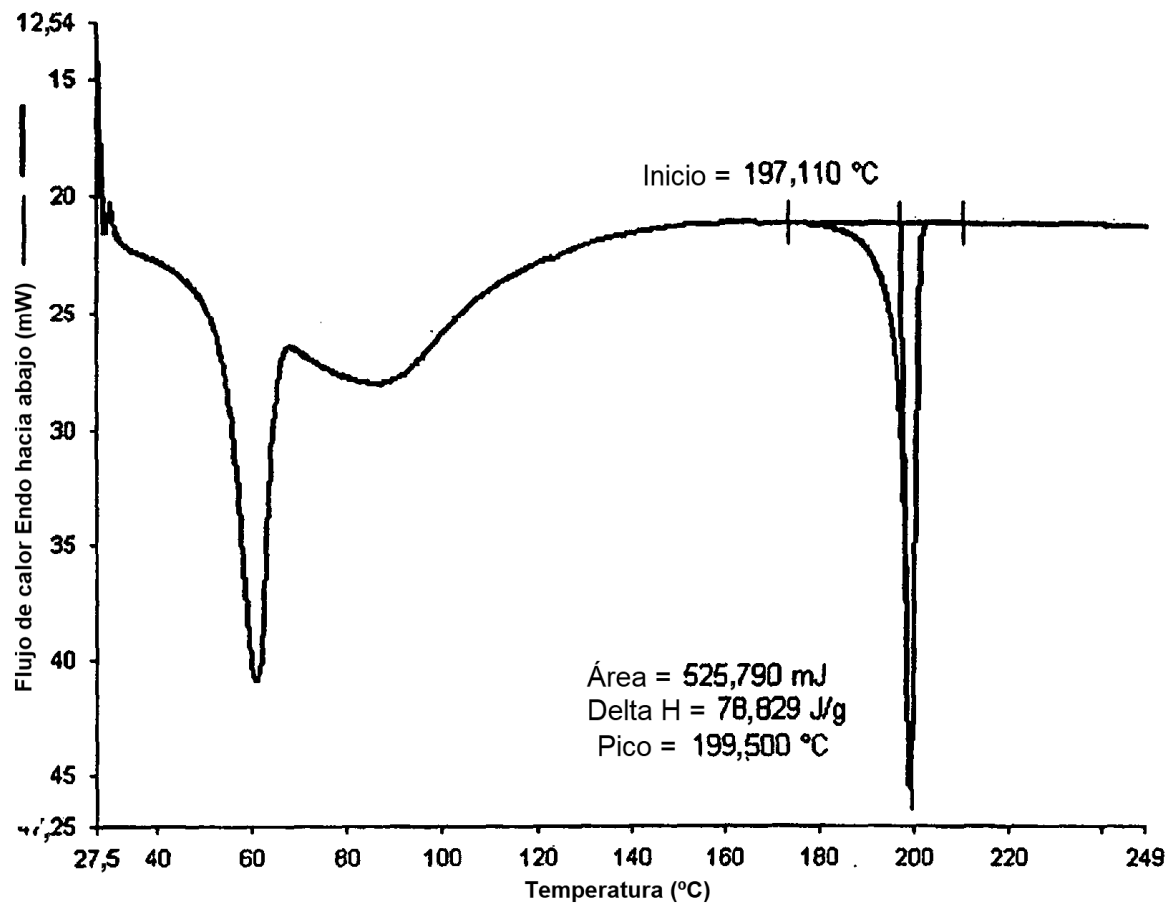
Perfil de sorción/desorción de humedad de la Forma V de SNAC
(muestra no secada previamente)

Fig. 25



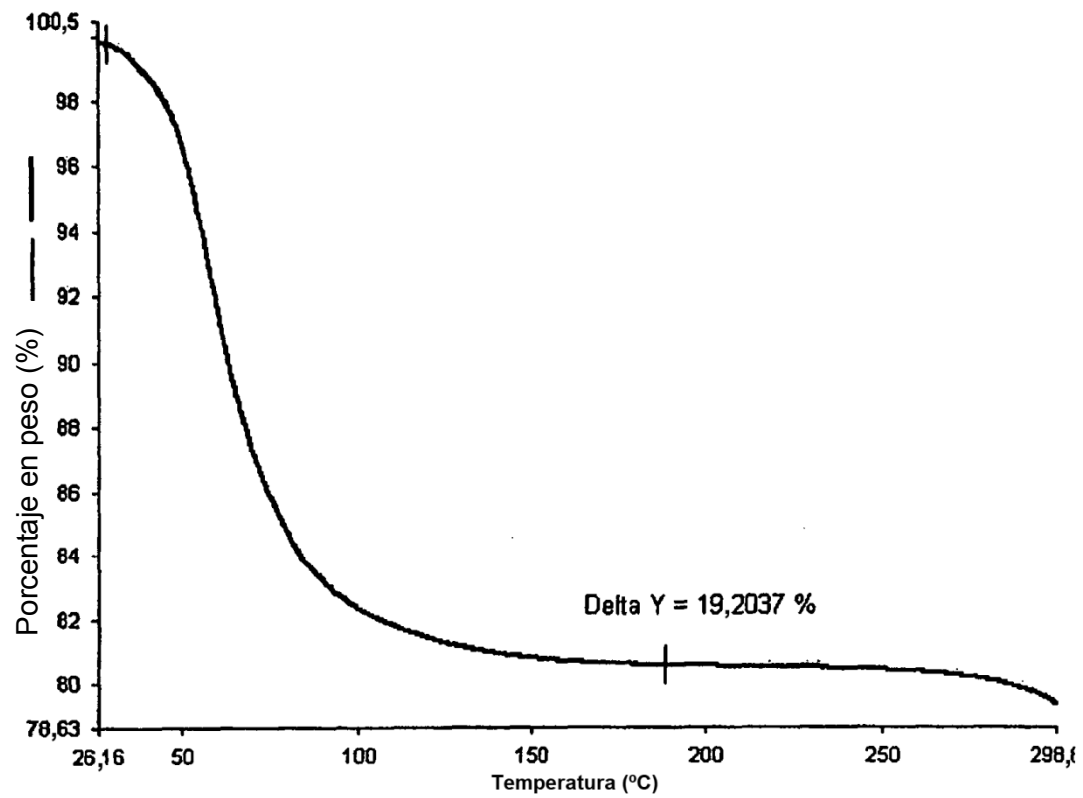
Exploración por DRXP de la Forma VI de SNAC

Fig. 26



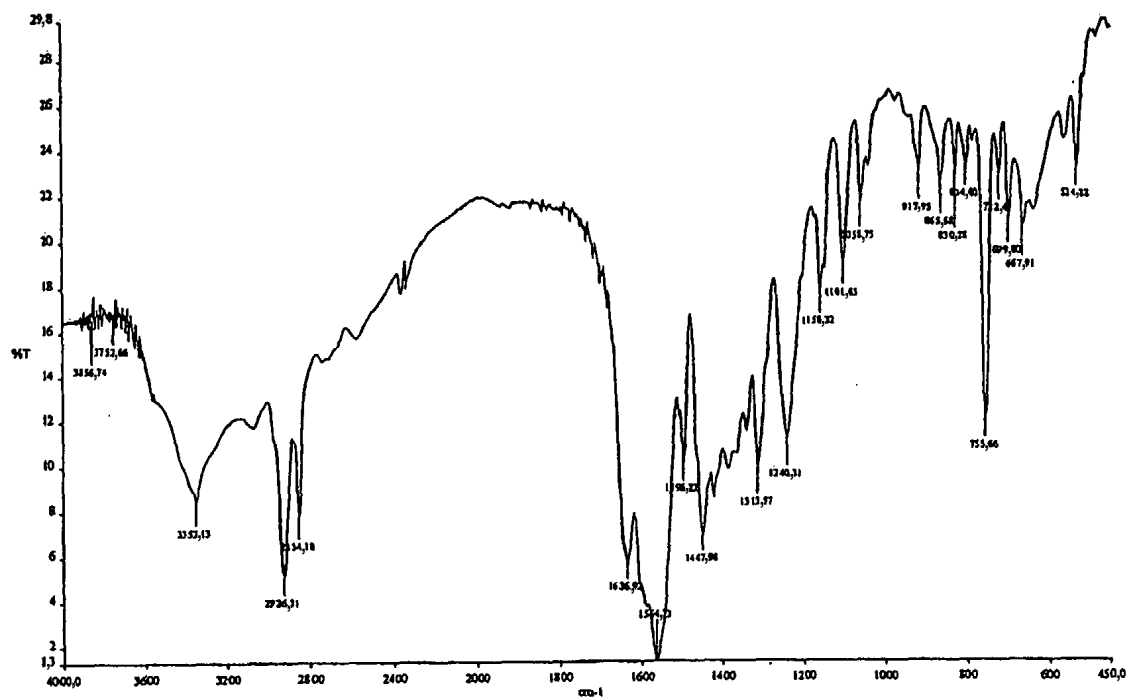
Exploración por CDB de la Forma VI de SNAC

Fig. 27



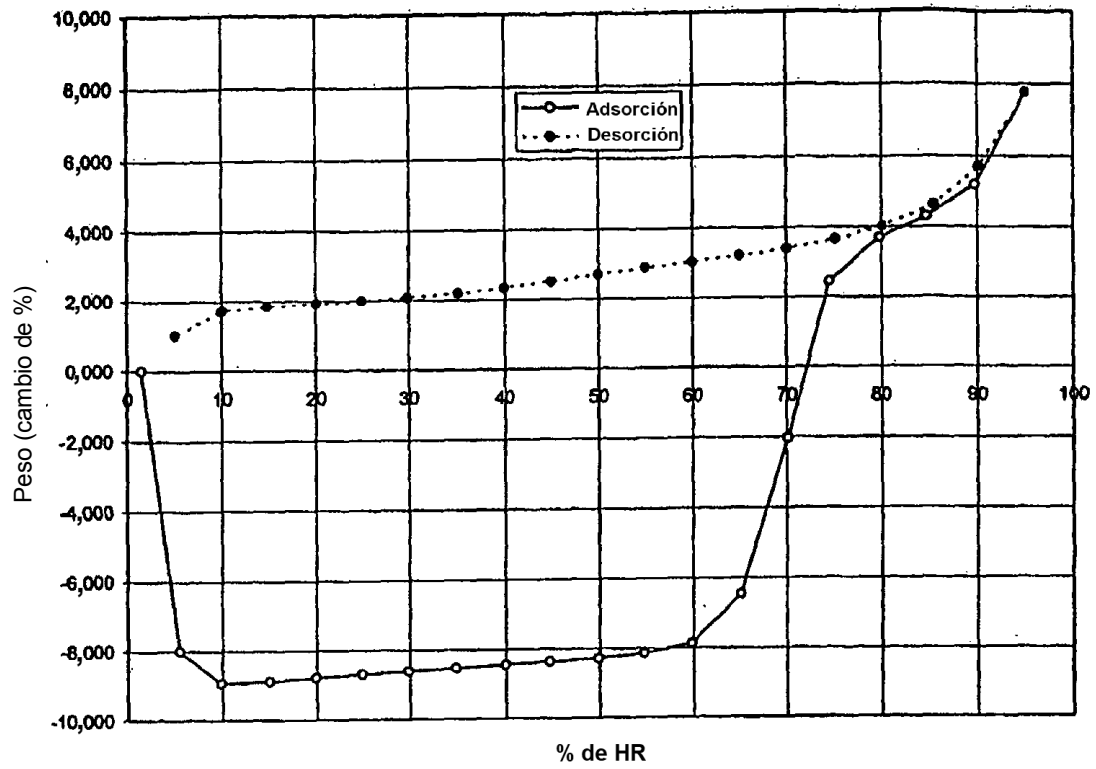
Exploración por ATG de la Forma VI de SNAC

Fig. 28



Espectro de IR-TF de la Forma VI (cosolvato de EtOH/H₂O) de SNAC

Fig. 29



Perfil de sorción/desorción de humedad de la Forma VI de SNAC

Fig. 30

Entrega oral de heparina en primates

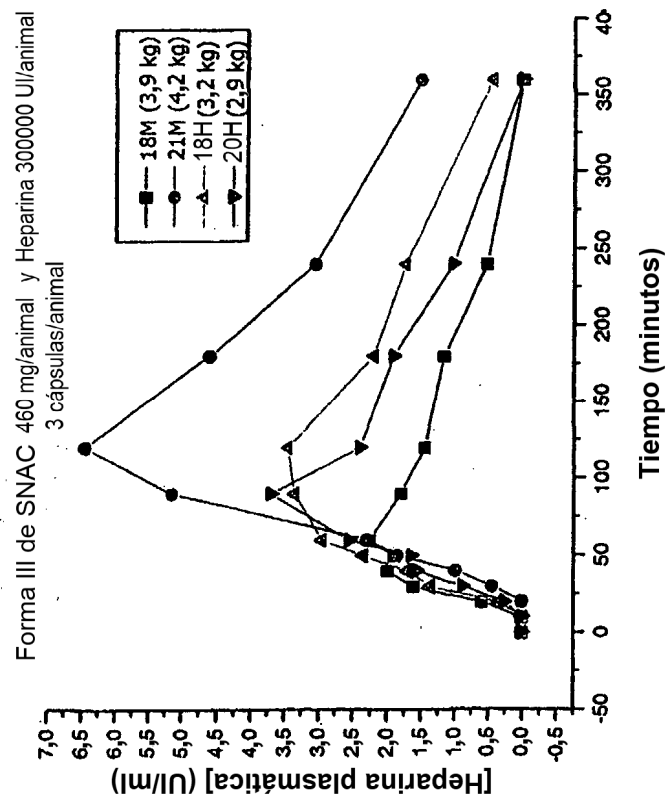


Fig. 32

Entrega oral de heparina en primates

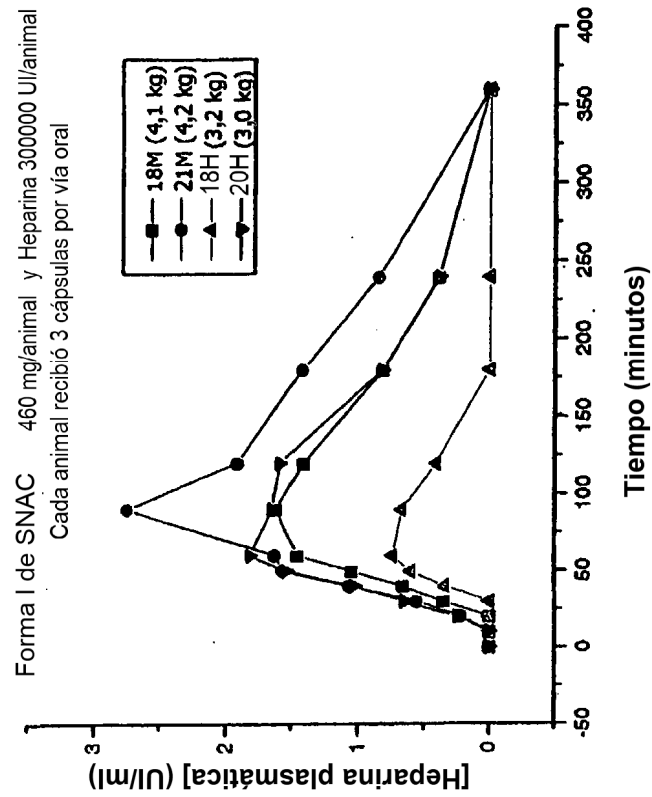


Fig. 31

Entrega oral de heparina en primates

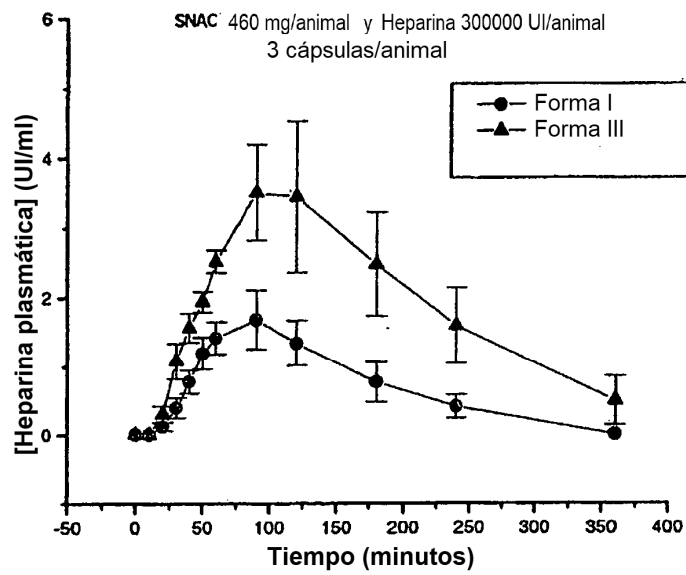


Fig. 33

Entrega oral de heparina en primates

Forma I anhidra. 460 mg/animal y Heparina 300000 UI/animal
3 cápsulas/animal

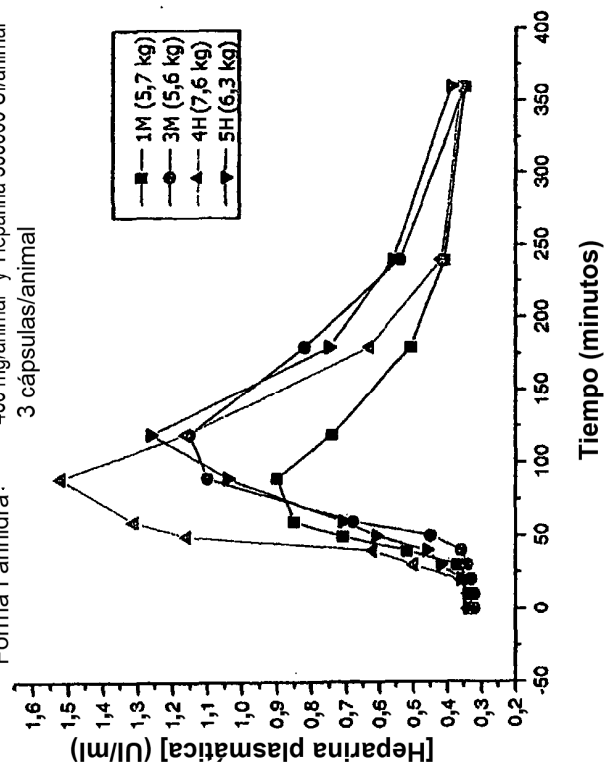


Fig. 34

Entrega oral de heparina en primates

Forma III de SNAC 460 mg/animal y Heparina 300000 UI/animal
3 cápsulas/animal

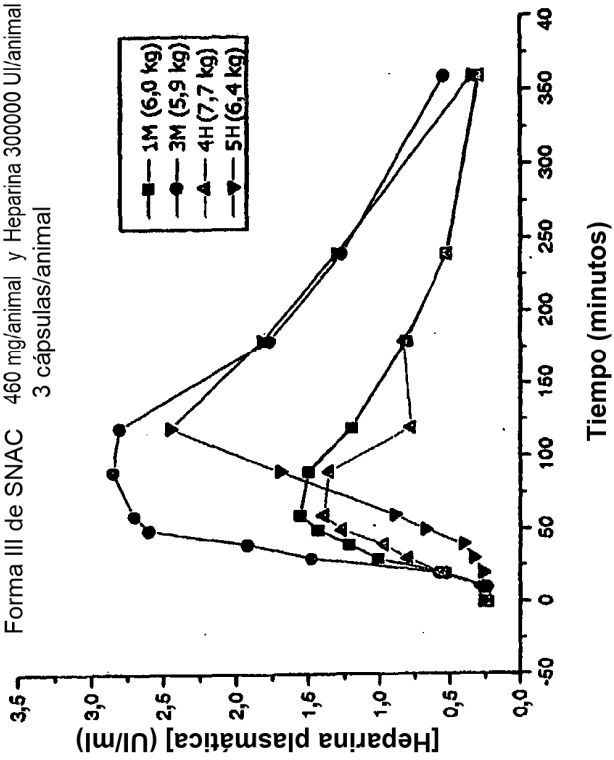


Fig. 35

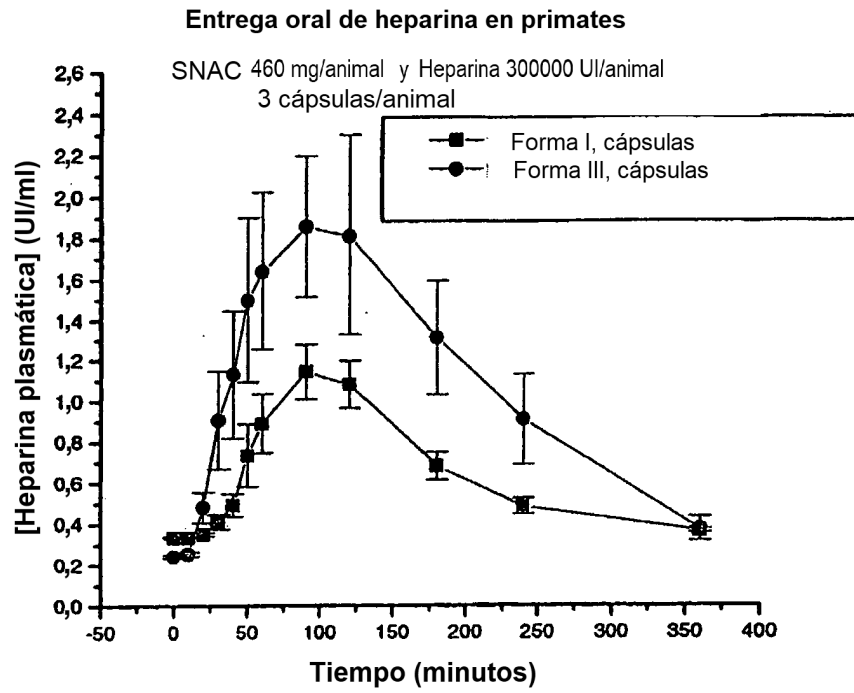


Fig. 36

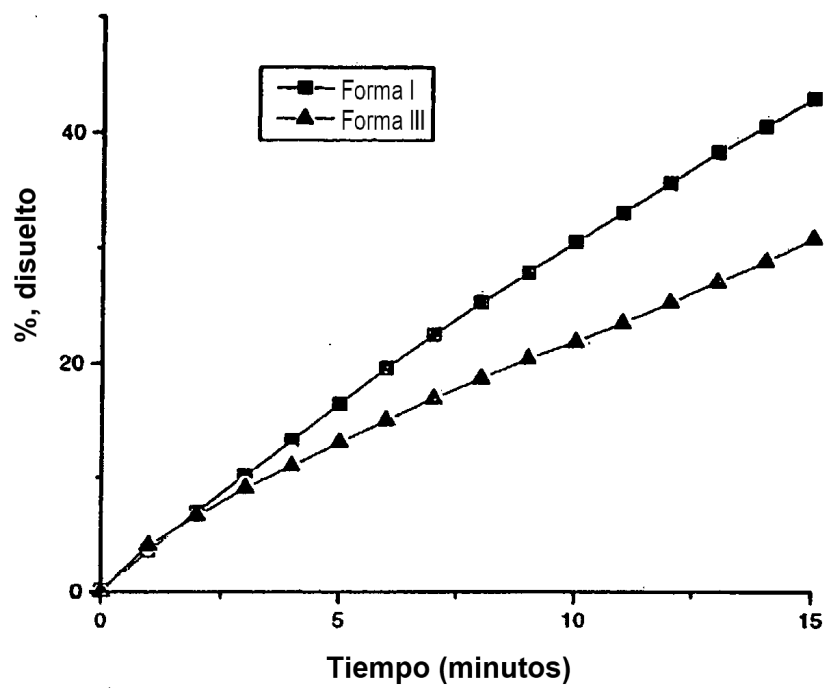


Fig. 37

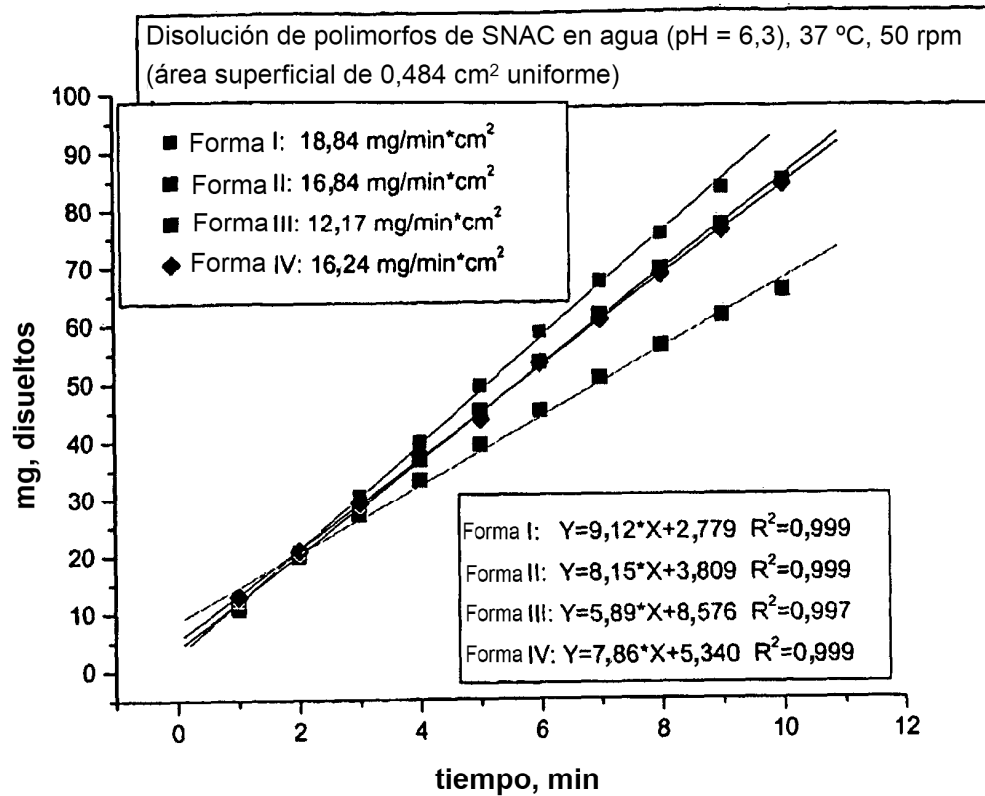
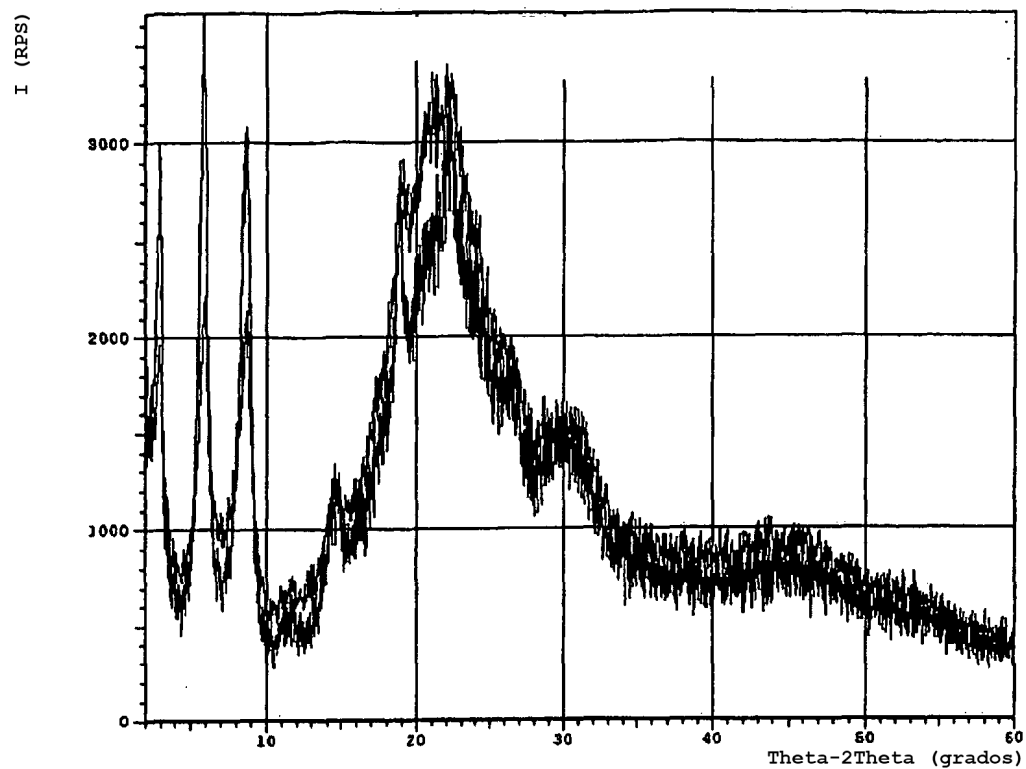
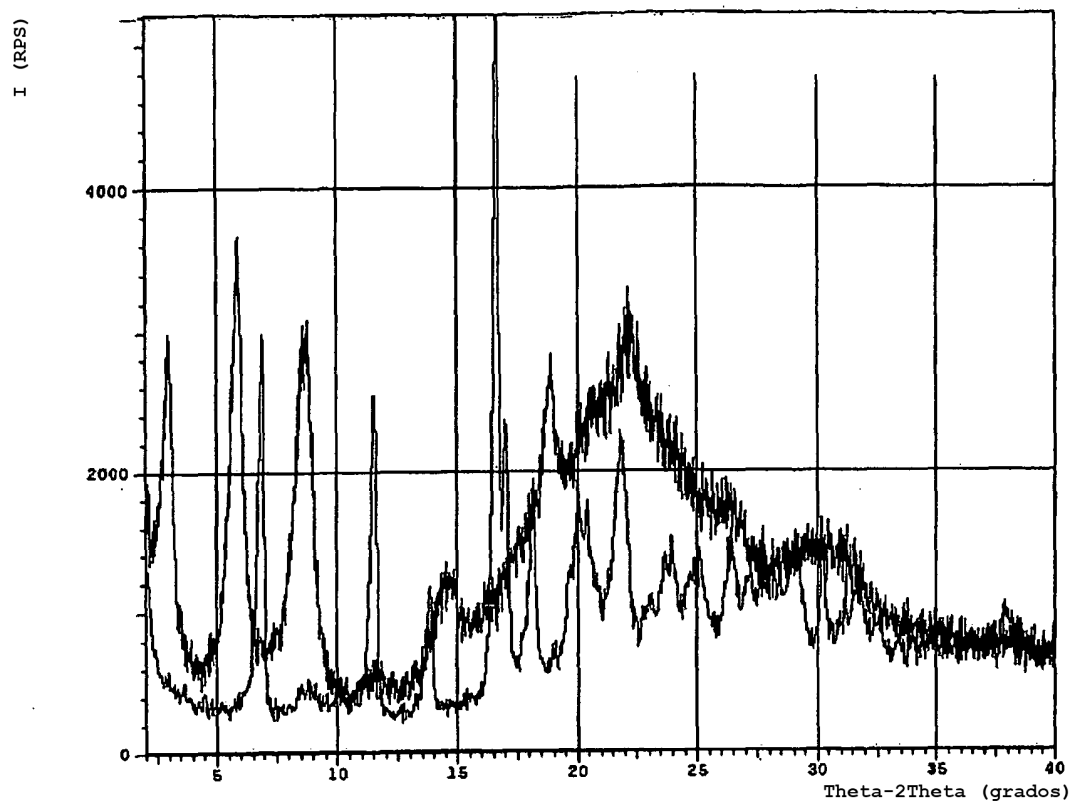


Figura 38



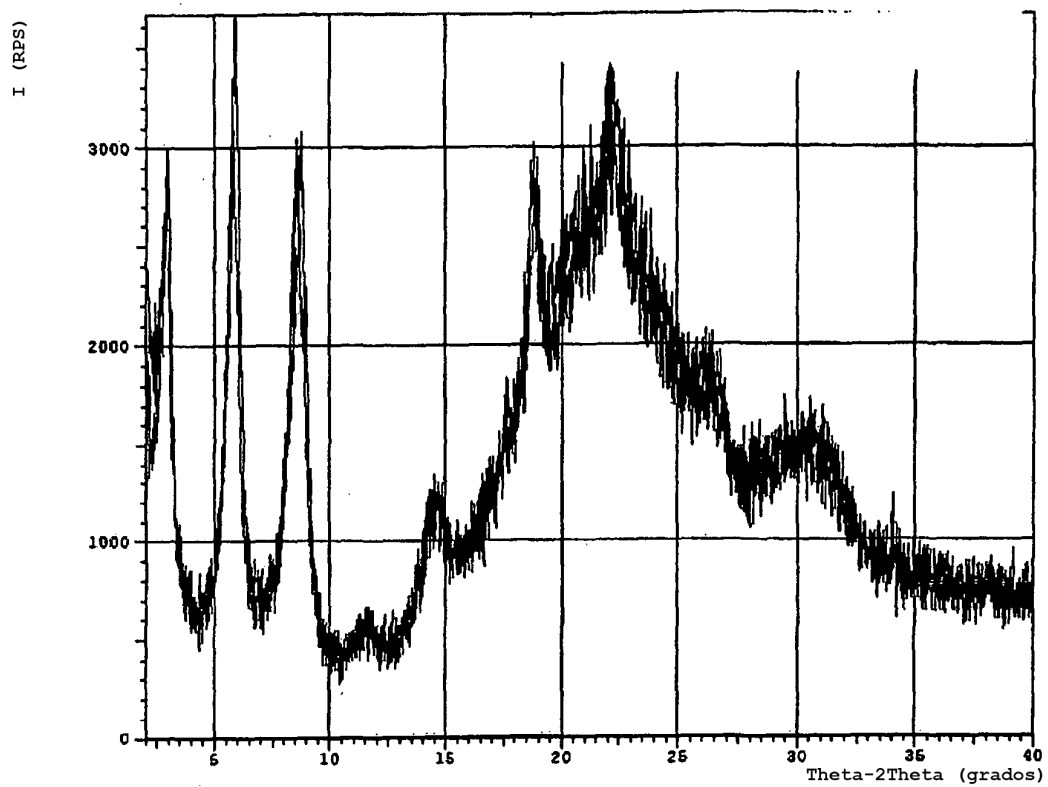
Efecto de la molienda de bolas sobre el patrón de DRXP de la Forma I

Figura 39



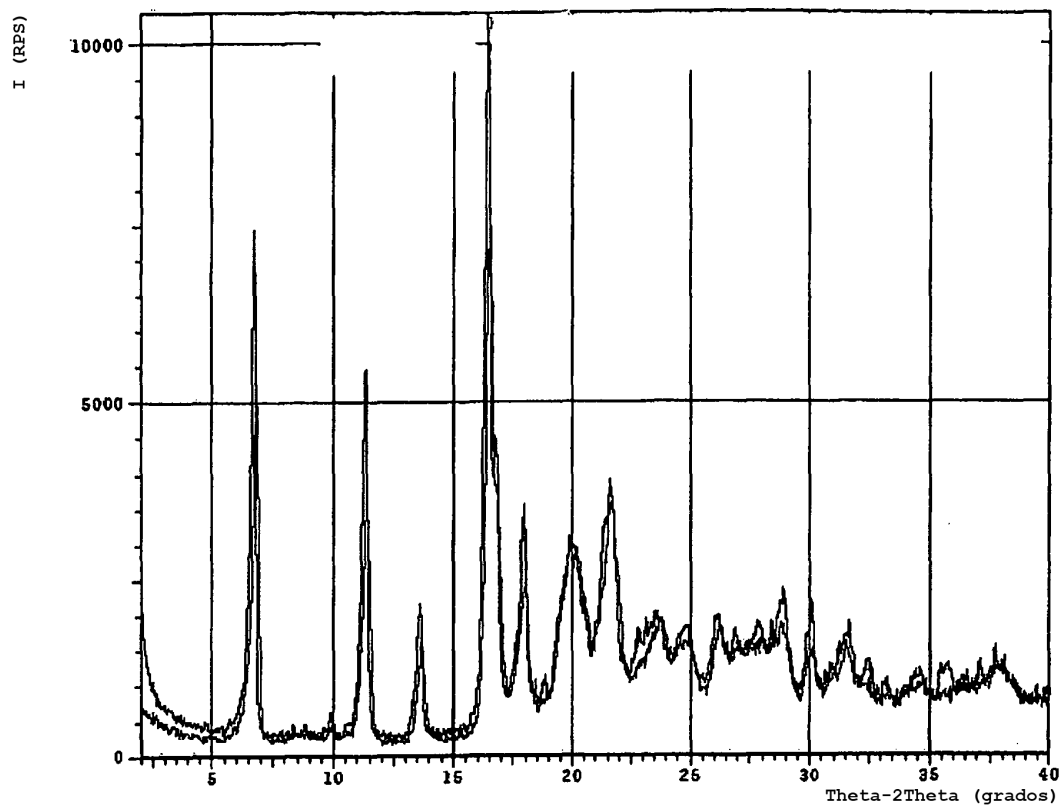
Efecto de la granulación en húmedo sobre el patrón de DRXP de la Forma I

Figura 40



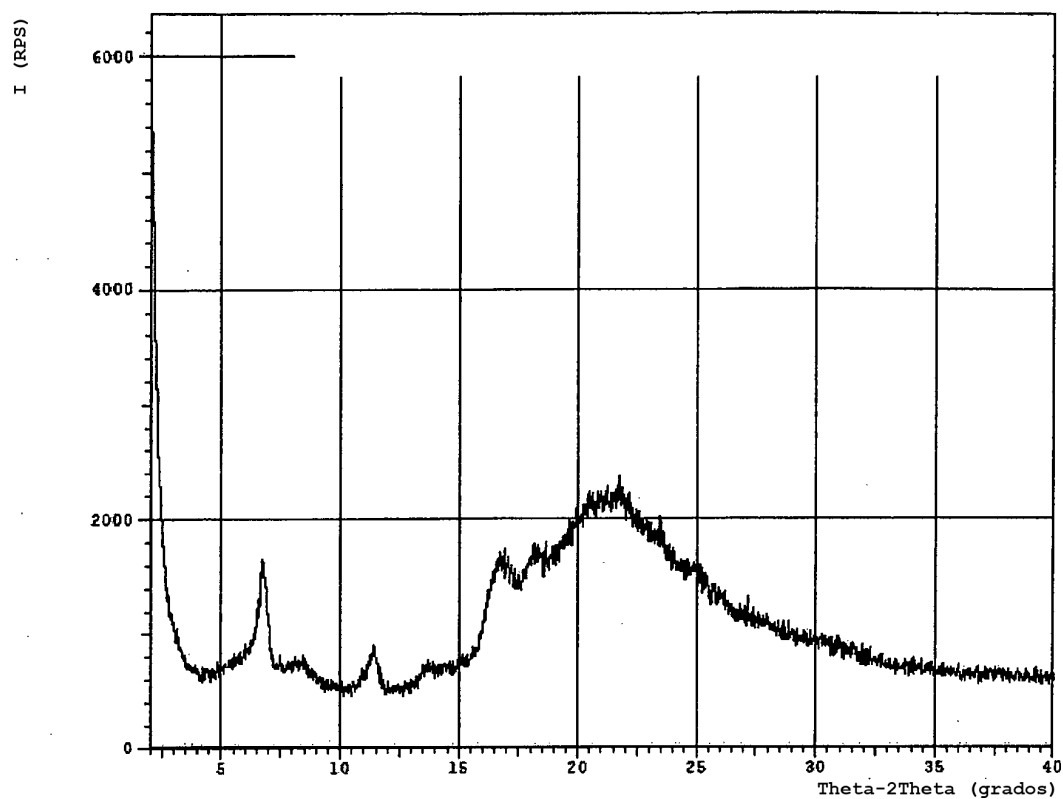
Efecto de la compresión sobre el patrón de DRXP de la Forma I

Figura41



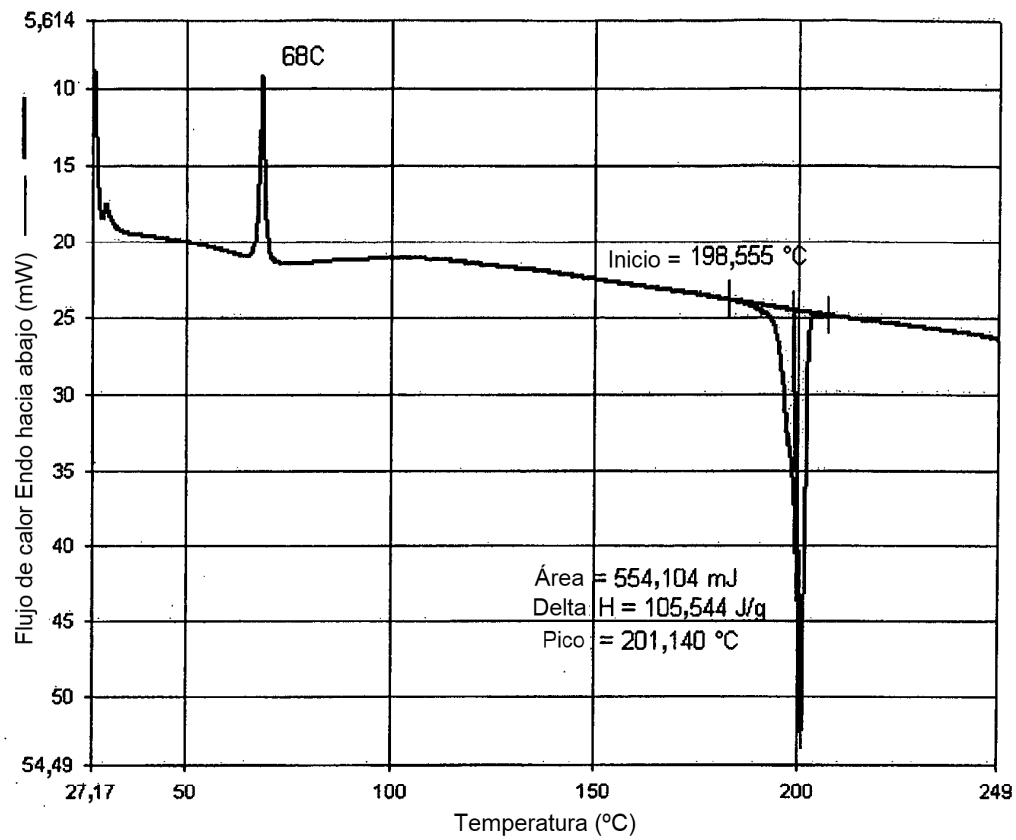
Efecto de la compresión sobre el patrón de DRXP de la Forma III

Figura 42



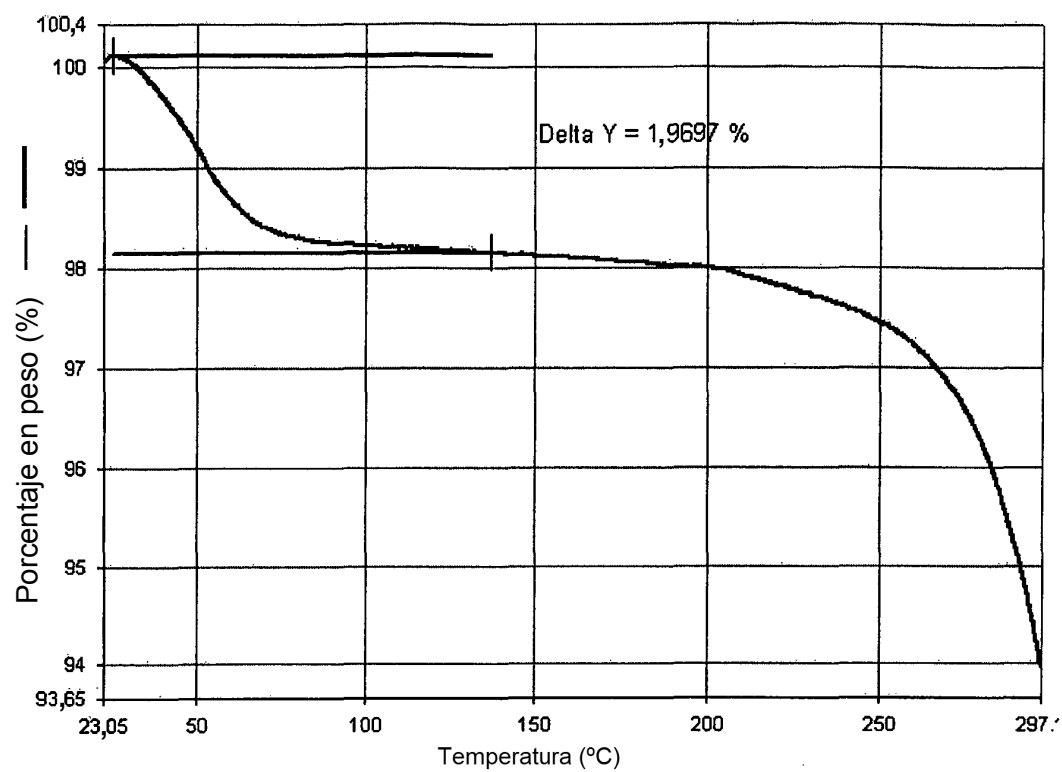
Exploración de DRXP de la Forma Amorfa que contiene aprox. el 10 % de la Forma III

Figura 43



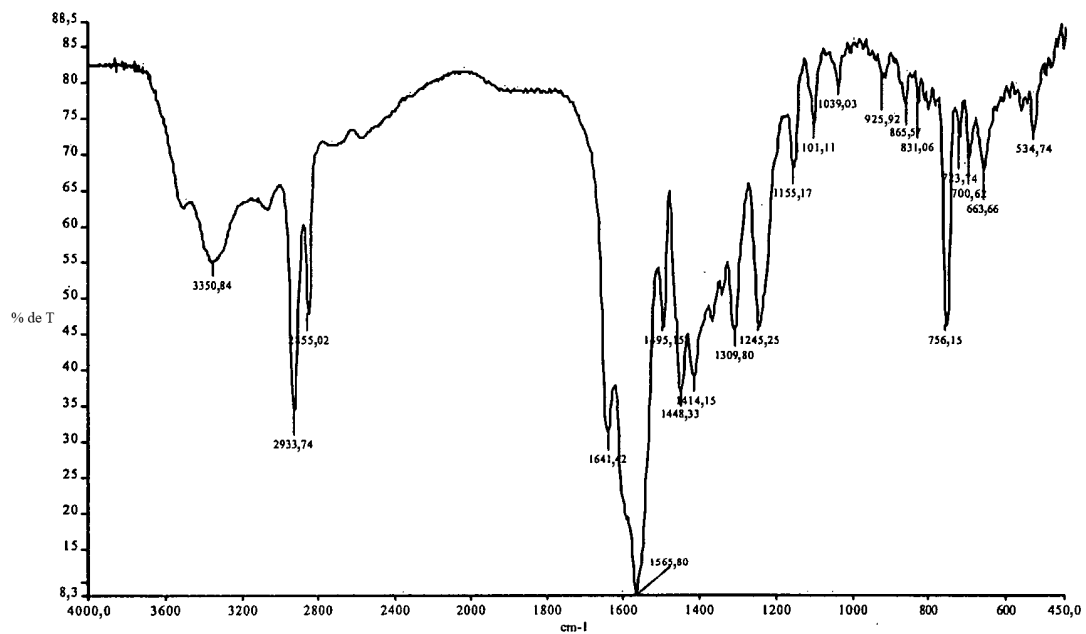
Exploración de CDB de la Forma Amorfa que contiene aprox. el 10 % de la Forma III

Figura 44



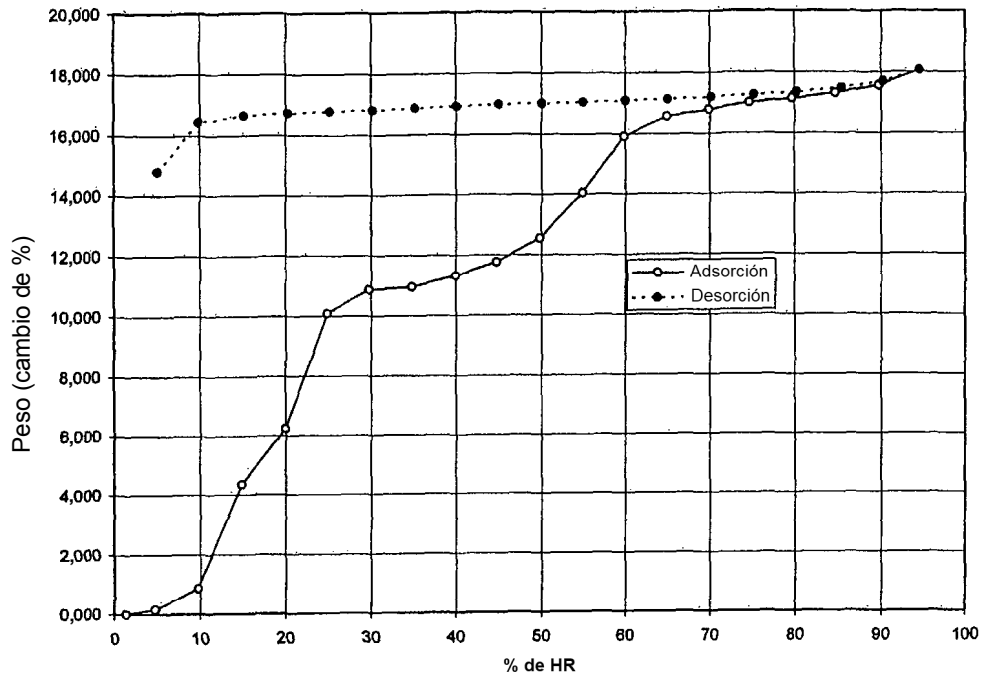
Exploración por ATG de la Forma Amorfa que contiene aprox. el 10 % de la Forma III

Figura 45



Espectro de IRTF de la Forma Amorfa que contiene aprox. el 10 % de la Forma III

Figura 46



Perfil de sorción/desorción de humedad de la Forma Amorfa que contiene aprox. el 10 % de la Forma III

Figura 47